

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1921-1922.

N° 7.

VOLATILISATION ET HYDROLYSE

DE

# **l'Atropine en Toxicologie**

LA RÉACTION DE VITALI

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris  
(Pharmacie)

*Présentée et soutenue le Mai 1922.*

PAR

**HARDY PAUL** 

PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS,  
ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX.

JURY

MM. GUERBET, Président.  
GRIMBERT, Professeur.  
DAMIENS, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1922







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1921-1922.

N° 7.

VOLATILISATION ET HYDROLYSE

DE

# **l'Atropine en Toxicologie**

LA RÉACTION DE VITALI

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris  
(Pharmacie)

*Présentée et soutenue le Mai 1922.*

PAR

**HARDY PAUL** 

PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS,  
ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX.



JURY { MM. GUERBET, Président.  
GRIMBERT, Professeur.  
DAMIENS, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1922

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

## ADMINISTRATION

MM. H. GAUTIER, Doyen, O. \*, ☉ I.  
RADAIS, Assesseur, \*, ☉ I.  
G. DURSANT, Secrétaire, \*, ☉ I.

## PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, Membre de l'Institut, C. \*, ☉ I..... Botanique générale.  
VILLIERS, \*, ☉ I..... Chimie analytique.  
H. GAUTIER, O. \*, ☉ I..... Chimie minérale.  
RADAIS, \*, ☉ I..... Cryptogamie.  
BÉHAL, Membre de l'Institut, C. \*, ☉ I..... Chimie organique.  
PERROT, O. \*, ☉ I..... Matière médicale.  
COUTIÈRE, \*, ☉ I..... Zoologie.  
BERTHELOT, Membre de l'Institut, ☉ I..... Physique.  
GRIMBERT, \*, ☉ I..... Chimie biologique.  
LEBEAU, O. \*, ☉ I..... Pharmacie chimique.  
GUERBET, ☉ I..... Toxicologie.  
DELÉPINE, \*, ☉ I..... Hydrologie et Hygiène.  
BOUGAULT, ☉ I..... Pharmacie galénique.

*Doyen honoraire* : M. GUIGNARD, C. \*, ☉ I.

*Professeur honoraire* : M. MOUREU, C. \*, ☉ I.

## CHARGÉS DE COURS

MM. TASSILLY, \*, ☉ I..... Minéralogie.  
Marc HONNORAT, \*, ☉ I..... Législation et Déontologie pharmaceutiques.  
GUÉRIN, ☉ I..... Cryptogamie.

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

|                    |                  |                    |
|--------------------|------------------|--------------------|
| MM. SOMMELET, ☉ I. | MM. GUÉRIN, ☉ I. | MM. GORIS, *, ☉ I. |
| DAMIENS, ☉.        | LUTZ, ☉ I.       | LAUNOY, *, ☉.      |
| TASSILLY, *, ☉ I.  |                  | HÉRISSEY, *, ☉ I.  |

## CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, \*, ☉ I..... Chimie générale.  
COUSIN, ☉ I..... Chimie analytique.  
SOUÈGES, ☉ I..... Micrographie.  
LEROUX, ☉ I..... Physique.  
DEVAL, ☉ I..... Microbiologie.  
JAVILLIER, \*, ☉ I..... Travaux généraux de 4<sup>e</sup> année.

*Chef du Laboratoire des examens pratiques* : M. JAVILLIER, \*, ☉ I.

*Bibliothécaire en Chef* : M. DORVEAUX, ☉ I.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUERBET,  
PROFESSEUR DE TOXICOLOGIE A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS,  
PHARMACIEN DES HÔPITAUX.

*Hommage de vive reconnaissance et de  
respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR VILLEJEAN,  
ANCIEN PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS,  
PHARMACIEN HONORAIRE DES HÔPITAUX.

A MONSIEUR LE DOCTEUR EDMOND POTHERAT,  
CHIRURGIEN HONORAIRE DES HÔPITAUX,  
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

*En témoignage de respectueuse gratitude.*

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE PIERRE,

ASPIRANT D'INFANTERIE,  
MÉDAILLE MILITAIRE, CROIX DE GUERRE,  
MORT AU CHAMP D'HONNEUR.

A MES PARENTS.

*En témoignage de ma profonde affection.*

A MA FAMILLE ET A MES AMIS.



## AVANT-PROPOS.

---

La séparation toxicologique de l'atropine est habituellement jugée une œuvre délicate. Les difficultés d'extraction de cet alcaloïde ont été attribuées par les chimistes à différentes causes :

La volatilisation de l'atropine, son entraînement par la vapeur d'eau retiennent particulièrement les premiers toxicologues, puis furent estimées de peu d'importance lorsque l'hydrolyse facile de cet alcaloïde put être constatée.

Le présent travail a pour objet : l'étude analytique du phénomène d'hydrolyse de l'atropine en solution dans des conditions différentes de température, de milieu ; son application tout particulièrement aux recherches toxicologiques ; sa comparaison avec les phénomènes de volatilisation et d'entraînement par la vapeur d'eau, étudiés spécialement.

Enfin, nous avons été amené à étudier la réaction de VITALI qui sert habituellement à caractériser l'atropine

Nous suivrons au cours de ce travail le plan suivant :

CHAPITRE PREMIER.

---

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Historique de l'Atropine. — L'Atropine en toxicologie. — Difficultés d'extraction ..... | 11 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|

**Volatilité de l'Atropine.**

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| A) Volatilité à sec .....                                                           | 17 |
| 1° A la température ordinaire .....                                                 | 17 |
| 2°                      du bain-marie bouillant .....                               | 17 |
| B) Volatilité de l'atropine en solution chloroformique, étherée ou alcoolique ..... | 18 |
| C) Volatilité de l'atropine en présence de la vapeur d'eau .....                    | 18 |

**Hydrolyse de l'Atropine.**

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Méthode de titrage employée .....                                                                             | 20 |
| 1° Hydrolyse de l'atropine en solution aqueuse .....                                                          | 22 |
| a) A la température ordinaire .....                                                                           | 22 |
| b)                      d'ébullition .....                                                                    | 25 |
| c)                      de la glace fondante .....                                                            | 30 |
| 2° Hydrolyse de l'atropine en solution alcoolique .....                                                       | 37 |
| 3° Hydrolyse de l'atropine en solution alcaline .....                                                         | 38 |
| a) En solution aqueuse sodique .....                                                                          | 38 |
| b)                      —                      ammoniacale .....                                              | 41 |
| Application toxicologique .....                                                                               |    |
| 4° L'atropine en solution tartrique .....                                                                     | 45 |
| Application pharmaceutique à l'extrait de belladone .....                                                     |    |
| Résumé des résultats obtenus au cours de nos expériences de volatilisation et d'hydrolyse de l'atropine ..... |    |
| Applications .....                                                                                            | 49 |
| L'Atropine, ses produits d'hydrolyse et la réaction de Vitali .....                                           | 52 |

---

## CHAPITRE II.

---

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| La réaction de Vitali.....                                                                         | 57 |
| Relations entre la réaction de vitali et la constitution des<br>alcaloïdes qui la fournissent..... | 62 |
| L'essai du Codex du chlorhydrate de cocaïne et la réaction<br>de Vitali.....                       | 65 |
| CONCLUSIONS .....                                                                                  | 69 |

Il est de notre devoir, en terminant cet avant-propos, d'assurer M. le Professeur GUERBET de notre vive reconnaissance pour nous avoir ouvert son laboratoire et dirigé nos travaux avec une extrême bienveillance.

Nous remercions très sincèrement M. R. FABRE, Pharmacien des Hôpitaux, de l'amicale obligeance avec laquelle il nous a conseillé, de l'aide fréquente qu'il nous a fournie, que sa grande pratique du laboratoire nous rendit particulièrement précieuse.

---



## CHAPITRE PREMIER.

---

### Historique de l'Atropine. — L'atropine en toxicologie.

---

Les premiers essais d'extraction des principes actifs renfermés dans les Solanées remontent à 1818. A cette époque, BRANDES retira du datura, de la belladone et de la jusquiame trois substances qu'il nomma successivement : daturin, atropin, hyoscyamin. En 1832, MEIN en Allemagne et SIMS aux Etats-Unis signalèrent dans la belladone une substance, présentant tous les caractères d'un alcaloïde, qu'ils nommèrent atropine. Depuis cette époque, GEIGER et HESSE, OTTO, BAUMANN, PLANTA, KRAUT et LOSSEN, LADENBURG, MERLING, WILLSTAETTER ont multiplié leurs études sur les propriétés chimiques et physiologiques de ce corps.

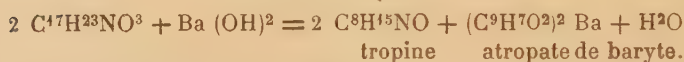
Dans la belladone, on trouve, à côté de l'atropine qui est inactive sur la lumière polarisée un deuxième alcaloïde : l'hyoscyamine qui est lévogyre. Celui-ci put, après les travaux de LADENBURG, être considéré comme l'isomère de l'atropine. On apprit ensuite que ces deux alcaloïdes résultaient de l'éthérification d'un alcali-alcool : la tropine, par un acide aromatique : l'acide tropique ou acide  $\alpha$  — phényl-hydracrylique :  $C^6H^5 - CH \begin{cases} CH^2OH \\ CO^2H \end{cases}$ . L'isomérisie entre l'atropine et l'hyoscyamine tient au résidu tropine. L'a-

tropine peut, en effet, être reproduite synthétiquement en éthérifiant l'acide (*d* + *l*) tropique avec la tropine, alors que l'hyoscyamine est le *l* — tropate de *i* — tropine.

Ces deux alcaloïdes chauffés avec l'acide chlorhydrique donnent par hydrolyse, de l'acide tropique et la base tropine :



Avec l'eau de baryte il se produit en outre la déshydratation de l'acide tropique qui devient acide atropique (KRAUT) ou acide  $\alpha$  — phénylacrylique :



L'hyoscyamine fond à + 108°,5. Elle est lévogyre  $\alpha_D$  — 25°.

L'atropine possède les caractères suivants : elle cristallise en aiguilles anhydres, incolores, soyeuses. Elle est inodore, sa saveur est amère et désagréable. Son point de fusion est + 115°,5. Soluble dans environ 500 parties d'eau froide et dans 50 parties d'eau bouillante, dans 8 parties d'alcool à 90° froid, elle est très soluble dans le chloroforme (3 à 4 parties). Elle est alcaline et sature nettement les acides. Soumise à une oxydation ménagée, elle fournit de l'acide benzoïque ; aussi donne-t-elle avec la plus grande netteté, la réaction de diazotation indiquée par M. GUERBET (1).

Après action de l'acide azotique fumant suivie d'évaporation à siccité, l'atropine donne un résidu que la potasse en solution alcoolique colore en violet. Cette réaction très sensible est due à VITALI et permet de caractériser des traces de l'alcaloïde.

(1) GUERBET. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 7<sup>e</sup> série, T. 22, p. 321 (1920).

L'atropine dilate énergiquement la pupille.

Ses solutions aqueuses sont facilement altérables et les transformations dans leur aspect et leur composition furent observées peu de temps après la découverte de cet alcaloïde. BOUCHARDAT (1) rapporte que « l'atropine abandonnée au contact de l'eau ou de l'air donne une liqueur, qui jaunit et ne donne plus par évaporation qu'une matière jaune, soluble, nauséabonde, aussi soluble que l'atropine, d'où l'on peut l'en extraire en traitant le produit par un acide, puis par du charbon, puis en la précipitant par un alcali ». Les chimistes s'intéressant plus particulièrement à la recherche toxicologique de l'atropine ont cherché à expliquer les causes d'altération ou de disparition qu'ils constataient au cours de leurs manipulations. Nous passerons bientôt en revue les opinions diverses émises à ce sujet ; mais auparavant, il est nécessaire de résumer la méthode générale d'extraction des alcaloïdes, imaginée en 1850 par STAS et modifiée par OTTO.

Cette méthode repose sur deux principes :

1° Les alcaloïdes en se combinant aux acides, donnent des sels qui sont très solubles dans l'eau et dans l'alcool.

2° Les sels d'alcaloïdes en solution sont décomposés par les alcalis. L'alcaloïde mis en liberté sera enlevé à sa dissolution aqueuse par agitation avec l'éther et celui-ci, par évaporation, l'abandonnera.

Le mode opératoire suivi en toxicologie est le suivant : les matières organiques prélevées sont divisées et mélangées avec deux fois leur poids d'alcool à 95°. Après quelques heures de contact, on ajoute 1 à 2 gr. d'acide tartrique. On maintient la liqueur au bain-marie à 65°-70° pendant quelques instants. puis on filtre. On évapore à température peu élevée la majeure partie de l'alcool et on concentre presque jusqu'à siccité. On ajoute ensuite un alcali en petit excès, puis de l'éther. On agite, on abandonne au

(1) BOUCHARDAT. — *Manuel de Matière médicale*, 1864, p. 80.

repos. L'éther par évaporation laissera l'alcaloïde comme résidu.

Les toxicologues éprouvant dans l'extraction de l'atropine de sérieuses difficultés les attribuent d'abord à l'entraînement de l'atropine par la vapeur d'eau : OGIER (1) observe : « L'atropine est entraînée par la vapeur d'eau, c'est là un point important : par l'évaporation trop prolongée des solutions aqueuses on s'expose à des pertes notables. Elle est très altérable en présence des alcalis. En raison de l'altérabilité de l'atropine et de son entraînement par la vapeur d'eau, on voit que c'est un alcaloïde dont l'extraction est en somme délicate et que l'on a des chances pendant la manipulation de perdre des quantités notables du produit cherché. Toutefois, ces difficultés ne doivent pas être exagérées. » Pour BARTHE (2), « l'atropine est entraînée par la vapeur d'eau. » DRAGENDORFF (3), relate que « l'atropine se volatilisant à 140° sans se décomposer, entraînée par les vapeurs d'eau, d'alcool amylique, n'est pas entraînée par les vapeurs d'éther, d'alcool, de chloroforme, de benzine. »

« Par évaporation brusquée, une partie de l'atropine peut être entraînée par les dissolvants. » HUGOUNENQ (4).

Pour ces auteurs qui connaissent déjà l'altération de l'atropine en présence des alcalis, il n'est pas encore question d'hydrolyse de l'alcaloïde sous l'action de l'eau seule.

Cependant, la volatilisation de l'atropine, son entraînement par les vapeurs d'eau ou d'alcool amylique ne sont pas une explication satisfaisante pour certains chimistes : KOBERT (5) remarque que « l'atropine est faiblement entraînée par la vapeur d'eau » ; enfin, CADAMER (6) établit

(1) OGIER. — *Toxicologie*. 1899, p. 619.

(2) BARTHE. — *Toxicologie*. 1918, p. 530.

(3) DRAGENDORFF — *Toxicologie*. 1886, p. 291.

(4) HUGOUNENQ. — *Traité des poisons*. 1891, p. 337.

(5) KOBERT. — *Lehrbuch der Intoxikationen*, 1906, T. 11, p. 1040.

(6) CADAMER. — *Action de l'eau et de l'alcool sur l'atropine et l'hyoscyamine*. Archiv. der Pharmac. (1901), T. 239, p. 301-305.

que l'atropine et l'hyoscyamine s'hydrolysent en solution alcoolique simple et même sous l'action de l'eau seule. L'hydrolyse se fait dès la température ordinaire par long contact. Elle est accélérée par une élévation de température, ralentie par la présence d'alcool dans la solution, nulle en solution alcoolique forte.

Ce phénomène d'hydrolyse signalé dans des conditions si courantes semble, de ce fait, devoir tenir une place de premier plan dans les recherches toxicologiques de l'atropine.

Il n'est pas permis cependant d'écarter, en présence de cette explication, toute autre cause d'altération de cet alcaloïde constatée par d'autres savants. Il semble utile de fixer de façon définitive ce point qui reste à l'heure actuelle un sujet de controverses et de connaître les faits exacts. Il est particulièrement intéressant à cet effet d'apprécier l'importance du phénomène de volatilisation de l'atropine qui expliqua primitivement les pertes observées, de comparer son ordre de grandeur à celui de l'hydrolyse qui mérite d'être étudiée spécialement.

Les causes d'altération de l'atropine seront plus particulièrement considérées en se plaçant dans les conditions de la recherche toxicologique. Dans ce cas particulier, la quantité d'alcaloïde extrait de l'organisme intoxiqué sera de très faible importance. On conçoit alors que des causes d'altération, si minimes qu'elles soient en grandeur absolue, puissent être d'une grandeur relative assez sensible s'il n'a été isolé que quelques milligrammes d'atropine. Les pertes par évaporation ou par hydrolyse pourront alors empêcher le toxicologue de se prononcer, s'il ne connaît les causes d'altération possibles de l'atropine et le moyen de les éviter en adoptant la meilleure technique d'extraction. En nous référant au mode opératoire de la méthode de STAS OTTO, nous pouvons penser que nous connaissons exactement toutes les causes d'erreur inhérentes lorsque nous aurons successivement étudié :

la volatilité de l'atropine :

- A. A sec,
- B. En solution étherée, alcoolique ou chloroformique,
- C. Par la vapeur d'eau ;

l'hydrolyse de l'atropine :

- 1° En solution aqueuse,
- 2° En solution alcoolique,
- 3° En solution alcaline (sodique ou ammoniacale),
- 4° En solution tartrique.

Ces recherches pourront encore avoir un intérêt pharmaceutique. Elles nous permettront de déterminer les pertes et altérations possibles de l'atropine au cours de la préparation et du titrage des préparations de belladone.

---

## Volatilité de l'Atropine.

---

### A) Volatilité à sec :

1° A la température ordinaire. L'atropine n'est pas volatile à la température ordinaire : une quantité A d'atropine déterminée par double pesée, conservée sur un verre de montre V est laissée à l'air et à l'abri des poussières.

Au début, on a l'équation de pesée :  $20 = V + A + 7.3115$ .

La pesée est faite tous les deux jours après passage au dessiccateur. Après 2 mois, on ne remarque aucune différence de poids. L'équation est encore :  $20 = V + A + 7.3115$ .

2° A la température du bain-marie bouillant. LADENBURG (1) prétend que l'atropine, chauffée avec précaution aux environs de 100° est sublimable presque sans décomposition. On observe cette propriété au cours de la détermination de la température de fusion de cet alcaloïde (115°5). Au-dessus de 100°, on voit l'atropine se sublimer en fins cristaux. Cependant, l'atropine n'est pas volatile à la température du bain-marie bouillant, comme le montre l'expérience suivante : On étale sur deux verres de montre tarés des quantités d'atropine pure cristallisée, déterminées par double pesée, égales respectivement à 0 gr.,2025 et 0 gr.,0975. Ces deux verres de montre sont placés sur un bain-marie bouillant et pesés toutes les heures, après un passage préalable au dessiccateur. Après 1 heure, 2 heures, 3 heures de chauffe, on obtient toujours des poids semblables : 0 gr.,2025 et 0 gr.,0975.

(1) LADENBURG. — Liebig's Annalen, t. 206, p. 274 (1881).

B) *Volatilité de l'atropine en solution chloroformique, éthérée ou alcoolique.*

On met dans une capsule de porcelaine tarée, un poids déterminé d'atropine : 0 gr.,104. Le tout est taré à nouveau. On verse sur l'alcaloïde 5 cm<sup>3</sup> de chloroforme. La dissolution se fait très rapidement. On évapore la solution au bain-marie bouillant. Après dessiccation de 48 heures la capsule et son contenu sont tarés à nouveau. On obtient toujours un poids de 0 gr.,104 d'atropine. L'expérience est répétée avec l'éther, l'alcool absolu. On ne note aucune perte au cours de l'évaporation de chacun de ces solvants.

L'atropine n'est donc pas volatile en solution chloroformique, éthérée ou alcoolique.

C) *Volatilité de l'atropine en présence de la vapeur d'eau.*

L'expérience concluante sera de distiller — en évitant tout entraînement mécanique — une solution aqueuse d'atropine et de caractériser l'atropine dans le distillat.

500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'atropine à 0 gr.,15 pour 100 cm<sup>3</sup>, préparée à froid au mortier de verre, sont introduits dans un appareil à distiller composé d'un ballon de verre blanc de 1 litre et d'un réfrigérant. Le ballon est relié au réfrigérant par un tube de verre, courbé à angle aigu, dont la partie verticale communiquant au ballon est munie d'un renflement. Ce renflement est garni d'une matière neutre ayant pour objet de laisser passer les vapeurs, tout en empêchant l'entraînement mécanique de la solution au moment de l'ébullition. Le coton cardé a donné pour cet emploi de bons résultats. La solution est mise à bouillir et le distillat est recueilli de quart d'heure en quart d'heure ; il possède une réaction faiblement alcaline. Epuisé par le chloroforme, ce dernier laisse un résidu qui donne nettement la réaction de VITALI et possède les propriétés mydriatiques de l'atropine.

L'atropine est donc entraînée par la vapeur d'eau, ceci est un fait certain. Nous nous proposerons plus loin — lorsque nous aurons déterminé la grandeur de l'hydrolyse de l'atropine en solution aqueuse à l'ébullition — de comparer l'importance de ce phénomène à celui de l'entraînement par la vapeur d'eau qui se produira dans le même temps.

---

## Hydrolyse de l'Atropine.

---

GADAMER (1) le premier mit nettement en évidence l'hydrolyse de l'atropine sous l'action de l'eau seule. Etudiant plus particulièrement les différentes conditions de milieu et de température, il observa que l'hydrolyse est, en général, accélérée en solution aqueuse, par une élévation de température, accrue par la présence de soude, ralentie en milieu alcoolique.

Ces indications nous guideront dans l'étude de l'hydrolyse des solutions d'atropine en diverses conditions.

**Méthode de titrage.** — GADAMER, dans ses recherches, combina, pour doser les alcaloïdes en solution (atropine ou hyoscyamine), les méthodes : gravimétrique et volumétrique. Nous reviendrons plus spécialement sur l'emploi simultané de ces deux procédés analytiques. Nous nous bornerons à donner en détail la méthode volumétrique de titrage de SCHMIDT (2) que nous avons exclusivement employée :

On mesure 10 cm<sup>3</sup> de la solution d'atropine à titrer, dans un flacon bouché à l'émeri de 150 cm<sup>3</sup> en verre non alcalin. On y ajoute un excès de solution centinormale d'acide sulfurique (en général 10 cm<sup>3</sup> puis, on complète à 100 cm<sup>3</sup> avec de l'eau distillée fraîchement bouillie, pour éviter les erreurs dues à l'acide carbonique dissous dans l'eau ordinaire. On verse environ 30 cm<sup>3</sup> d'éther qui forme une couche surnageante de 1 cm. d'épaisseur, puis on ajoute V gouttes de la solution alcoolique d'iodéosine du Codex.

(1) GADAMER. — A. d. P. (1904), T. 239, p. 301.

(2) SCHMIDT. — Liebig's Annalen, t. 206, p. 282.

On titre l'excès d'acide sulfurique non combiné à l'atropine par une solution centinormale de soude. Le terme de la réaction sera indiqué par la coloration rose de la solution aqueuse. Nous savons que :

2891 gr. d'atropine se combinent à 49 gr.  $\text{SO}^4\text{H}^2$ .

2 gr.,89 d'atropine correspondant à 0 gr.,49  $\text{SO}^4\text{H}^2$  soit à 1000  $\text{cm}^3$   $\text{SO}^4\text{H}^2$  centinormal, N  $\text{cm}^3$  de solution centinormale  $\text{SO}^4\text{H}^2$  correspondent donc à :  $N \times \frac{2,89}{1000}$  d'atropine ;

N représentant, en centimètres cubes, le volume de  $\text{SO}^4\text{H}^2$  centinormal resté libre dans la solution. La quantité de  $\text{SO}^4\text{H}^2$  combiné à l'atropine de 10  $\text{cm}^3$  de la solution est obtenue par différence entre le volume initial d'acide sulfurique mis dans le flacon (10  $\text{cm}^3$  en général) et le volume resté libre, neutralisé par un volume équivalent de soude, soit (10—N). Le prélèvement de la solution d'atropine étant généralement de 10  $\text{cm}^3$ , le poids P d'atropine pour 100  $\text{cm}^3$  de la liqueur sera donné par la formule :

$$P = (10 - N) \times 0,0289 \text{ gr.}$$

Le virage au rose de la couche aqueuse est sensible à deux gouttes près. La burette employée donne 20 gouttes par  $\text{cm}^3$  soit 2 gouttes pour  $1/10 \text{ cm}^3$ . Or,  $1/10 \text{ cm}^3$  de  $\text{SO}^4\text{H}^2$  centinormal correspond à  $\frac{2,89}{10 \times 1000} = 0 \text{ gr.},000289$

d'atropine ; on obtient ainsi une précision très suffisante.

Il est obligatoire de déterminer le volume de soude nécessaire pour produire la teinte rose, ce volume devant être retranché du volume total d'alcali versé dans la solution. Pour cela, on mesure dans le flacon bouché à l'émeri, servant pour les dosages : Eau distillée bouillie, 100  $\text{cm}^3$ , éther : en couche surnageante de 1 cm., solution alc. d'iodéosine : V gouttes, puis on note le volume de soude centinormale nécessaire pour obtenir la coloration rosée de l'eau. Il est nécessaire de faire tomber 2 gouttes de soude

centinormale qui représentent avec la burette employée : un dixième de centimètre cube. On retranchera donc systématiquement 0 cm<sup>3</sup> 1 des résultats obtenus dans les titrages des solutions d'atropine.

### 1° Hydrolyse de l'atropine en solution aqueuse.

Nous étudierons successivement l'hydrolyse de l'atropine en solution aqueuse :

- a) A la température ordinaire ;
- b) — d'ébullition ;
- c) — de la glace fondante.

#### a) *Hydrolyse en solution aqueuse, à la température ordinaire :*

Toutes les solutions d'atropine sont préparées selon la même règle. L'atropine employée, fusible à 115°,5 est obtenue pure, par cristallisation de l'alcaloïde dans l'alcool étendu. Pour cela, on dissout l'alcaloïde dans l'alcool absolu et on ajoute de l'eau à la solution jusqu'à ce qu'elle commence à se troubler ; enfin, le mélange additionné d'une petite quantité d'alcool est abandonné à l'évaporation spontanée à température ordinaire. On obtient ainsi avec 10 gr. d'atropine brute, 5 à 6 gr. d'atropine pure (1). L'atropine pure, pesée avec grande précision, est triturée au mortier de verre avec de l'eau distillée fraîchement bouillie. Cette solution filtrée est conservée dans des flacons bouchant à l'éméri, tenus à l'abri de la lumière. La température du laboratoire reste voisine de 15° durant les expériences. La teneur de la solution en alcaloïde libre sera déterminée à des intervalles de temps réguliers par

(1) SCHMIDT, L.-A., t. 208, p. 201.



**TABLEAU N° 2**

Hydrolyse d'une solution aqueuse d'atropine 0.10 %  
à la température ordinaire.

| Temps                | SO <sub>4</sub> H <sup>+</sup> N 1.0<br><i>calculé</i><br>à l'atropine de<br>10 cc. de solution | Poids atropine<br>libre | Atropine<br>libre<br>pourcentage |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Quotid.              | 2.2                                                                                             | 0.10                    | 0                                |
| 1 <sup>re</sup> jour | 2.3                                                                                             | 0.098                   | 92                               |
| 2 <sup>e</sup> —     | 2.4                                                                                             | 0.096                   | 88                               |
| 3 <sup>e</sup> —     | 2.5                                                                                             | 0.097                   | 83                               |
| 4 <sup>e</sup> —     | 2.6                                                                                             | 0.091                   | 78                               |
| 5 <sup>e</sup> —     | 2.7                                                                                             | 0.096                   | 81                               |
| 6 <sup>e</sup> —     | 2.8                                                                                             | 0.098                   | 82                               |
| 7 <sup>e</sup> —     | 2.9                                                                                             | 0.098                   | 84                               |

**TABLEAU N° 3**

Hydrolyse d'une solution aqueuse d'atropine 0.075 %  
à la température ordinaire.

| Temps                | SO <sub>4</sub> H <sup>+</sup> N 1.0<br><i>calculé</i><br>à l'atropine pour<br>10 cc. de la solution | Poids atropine<br>libre | Atropine<br>libre<br>pourcentage |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Quotid.              | 2.2                                                                                                  | 0.075                   | 0                                |
| 1 <sup>er</sup> jour | 2.3                                                                                                  | 0.081                   | 36.7                             |
| 2 <sup>e</sup> —     | 2.4                                                                                                  | 0.080                   | 35.4                             |
| 3 <sup>e</sup> —     | 2.5                                                                                                  | 0.087                   | 39.2                             |
| 4 <sup>e</sup> —     | 2.6                                                                                                  | 0.091                   | 42.4                             |
| 5 <sup>e</sup> —     | 2.7                                                                                                  | 0.096                   | 42.4                             |
| 6 <sup>e</sup> —     | 2.8                                                                                                  | 0.096                   | 42.4                             |
| 7 <sup>e</sup> —     | 2.9                                                                                                  | 0.099                   | 48.8                             |
| 8 <sup>e</sup> —     | 3.0                                                                                                  | 0.098                   | 48.8                             |
| 9 <sup>e</sup> —     | 3.1                                                                                                  | 0.097                   | 47.8                             |
| 10 <sup>e</sup> —    | 3.2                                                                                                  | 0.095                   | 46.4                             |
| 11 <sup>e</sup> —    | 3.3                                                                                                  | 0.097                   | 46.4                             |



pérature d'ébullition. Il était donc indispensable de connaître l'alcalinité du verre des ballons employés pour ces dernières expériences (1).

Afin de pouvoir retrancher cette erreur en excès des résultats obtenus au cours du titrage des solutions d'atropine, l'alcalinité du verre des ballons employés, déterminée par des essais préliminaires, est exprimée en centimètres cubes d'une solution centnormale de soude. Les ballons à essayer remplis aux  $\frac{3}{4}$  d'eau distillée sont, par deux fois successives, portés à l'ébullition durant 1 heure. Ils sont alors rincés à l'eau distillée. Puis on remplit à nouveau ces ballons d'eau distillée au  $\frac{2}{3}$  de leur volume, on les relie à un réfrigérant à reflux et l'on titre, à intervalles de temps réguliers, l'alcali du verre dissous par l'eau distillée bouillante. Après une ébullition de 5 h.  $\frac{1}{2}$ , on obtient les résultats réunis dans le tableau suivant :

TABLEAU N° 4.

| Temps d'ébullition                 | SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/100<br>combiné à l'alcali dû<br>au verre<br>pour 10 cc. d'eau |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A froid .....                      | 0                                                                                              |
| Comm <sup>t</sup> ébullition ..... | 0                                                                                              |
| Après 1/4 h. ébullition .....      | 0                                                                                              |
| 1/4 h. - 1/2 h. — .....            | 0,10                                                                                           |
| 1/2 h. - 3/4 h. — .....            | 0,10                                                                                           |
| Après 1 h. — .....                 | 0,20                                                                                           |
| — 1 h. 30 — .....                  | 0,20                                                                                           |
| — 2 h. — .....                     | 0,20                                                                                           |
| — 2 h. 30 — .....                  | 0,30                                                                                           |
| — 3 h. — .....                     | 0,40                                                                                           |
| — 3 h. 30 — .....                  | 0,40                                                                                           |
| — 4 h. — .....                     | 0,50                                                                                           |
| — 5 h. — .....                     | 0,50                                                                                           |
| — 5 h. 20 — .....                  | 0,60                                                                                           |

(1) Pour éviter cette erreur, nous aurions pu employer un ballon de quartz fondu, mais la modicité des ressources du laboratoire ne l'a pas permis.

L'alcalinité moyenne du ballon étant connue, on opère l'expérience d'hydrolyse de l'atropine à la température d'ébullition de la solution : 500 cc. de la solution à étudier (0 gr.,15 d'atropine pour 100 cc.), préparée à froid par trituration au mortier de verre puis filtrée, sont introduits dans un des ballons ci-dessus, relié à un réfrigérant à reflux. La solution titrée dès sa fabrication l'est, à nouveau, au début de son ébullition et régulièrement ensuite, de quart d'heure en quart d'heure, puis d'heure en heure.

TABLEAU N° 5.

Hydrolyse de l'atropine en solution aqueuse, à la température d'ébullition (0 gr.,15 ‰).

| Temps            | SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> N/100<br>combiné<br>(atropine + al-<br>cali<br>du verre)<br>pour 10 cc.<br>(1) | SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> N/100<br>combiné<br>à l'alcali du<br>verre<br>pour 10 cc.<br>(2) | SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> N/100<br>combiné<br>à l'atropine<br>pour 10 cc.<br>de solution<br>(3) | Atropine<br>libre<br>totale<br>o/o | Grandeur<br>de<br>l'hydrolyse<br>o/o |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| A froid .....    | 5,1                                                                                                           | 0                                                                                               | 5,1                                                                                                  | 0,15                               | 0                                    |
| Commencé ébull.  | 3,6                                                                                                           | 0                                                                                               | 3,6                                                                                                  | 0,105                              | 30                                   |
| 0 - 1/4 h. —     | 1,7                                                                                                           | 0                                                                                               | 1,7                                                                                                  | 0,05                               | 66,6                                 |
| 1/4 - 1/2 h. —   | 1,3                                                                                                           | 0,10                                                                                            | 1,2                                                                                                  | 0,036                              | 76,6                                 |
| 1/2 - 3/4 h. —   | 1,                                                                                                            | 0,10                                                                                            | 0,90                                                                                                 | 0,026                              | 82,6                                 |
| Apr. 1 h. Ebull. | 0,70                                                                                                          | 0,20                                                                                            | 0,50                                                                                                 | 0,014                              | 90,6                                 |
| — 1 h. 1/2 —     | 0,60                                                                                                          | 0,20                                                                                            | 0,50                                                                                                 | 0,014                              | 90,6                                 |
| — 2 h. —         | 0,60                                                                                                          | 0,20                                                                                            | 0,40                                                                                                 | 0,011                              | 92,6                                 |
| — 2 h. 1/2 —     | 0,70                                                                                                          | 0,30                                                                                            | 0,40                                                                                                 | 0,011                              | 92,6                                 |
| — 3 h. —         | 0,80                                                                                                          | 0,40                                                                                            | 0,40                                                                                                 | 0,011                              | 92,6                                 |
| — 3 h. 1/2 —     | 0,80                                                                                                          | 0,40                                                                                            | 0,40                                                                                                 | 0,011                              | 92,6                                 |
| — 4 h. —         | 0,80                                                                                                          | 0,50                                                                                            | 0,30                                                                                                 | 0,008                              | 94,6                                 |
| — 5 h. —         | 0,80                                                                                                          | 0 50                                                                                            | 0 30                                                                                                 | 0,008                              | 94,6                                 |
| — 5 h. 1/2 —     | 0,80                                                                                                          | 0,60                                                                                            | 0,20                                                                                                 | 0,005                              | 96                                   |

Le tableau n° 5 réunit toutes les données intéressantes pour juger de l'importance de l'hydrolyse : la colonne (1) indique l'alcalinité totale observée sur 10 cc. de solution ramenée à la température du laboratoire. La colonne (2)

rapporte l'alcalinité due au verre, entraînée par la solution et déterminée par des essais préliminaires. La colonne (3) obtenue par différence entre les résultats des colonnes (1) et (2) donne l'alcalinité correspondant à l'atropine existant, au moment de chaque titrage, dans 10 cc. de la solution. Il est alors aisé de déterminer la quantité d'atropine libre pour 100 cc. de la liqueur et, par là même, de suivre la marche de l'hydrolyse.

L'étude de ce dernier tableau nous montre la rapidité d'hydrolyse d'une solution d'atropine à la température d'ébullition. Près de 30 % de l'alcaloïde est transformé dès le début de l'ébullition, 76 % après 1/2 heure d'ébullition. La comparaison de ces résultats à ceux obtenus avec une même solution à la température ordinaire mettent en évidence l'influence d'une élévation de température sur l'hydrolyse de l'atropine. Nous aurons plus loin l'occasion de montrer que l'ébullition prolongée d'une solution aqueuse d'atropine peut amener même l'hydrolyse complète de cet alcaloïde.

Nous avons constaté qu'une autre cause d'altération intervenait, au cours de l'ébullition d'une solution d'atropine ; nous avons montré, en effet, que l'atropine était entraînée par la vapeur d'eau. Il est utile de comparer l'ordre de grandeur de ces deux phénomènes qui causent simultanément la disparition de l'atropine en une solution bouillante. Nous répéterons pour cela l'expérience faite pour mettre en évidence l'entraînement de l'atropine par la vapeur d'eau (voir page 18). Dans le ballon de l'appareil à distiller précédemment décrit, on introduit 500 cm<sup>3</sup> de la solution d'atropine à 0 gr. 15 pour 100 cm<sup>3</sup>, titrée à froid dès sa fabrication. On connaît alors la quantité totale d'alcaloïde existant dans la solution. Le tube de verre réunissant le ballon au réfrigérant a encore son renflement garni de coton cardé. La solution est mise à bouillir ; à cet instant, on en fait un prélèvement qui est titré après avoir

été ramené à la température du laboratoire. On titre ensuite la solution bouillante de quart d'heure en quart d'heure. D'autre part, on note chaque quart d'heure le volume du distillat. On en titre l'alcalinité sur une partie ; l'autre est épuisée par le chloroforme. La solution chloroformique évaporée, l'atropine est caractérisée par sa réaction physiologique et chimique. L'expérience totale est ainsi composée de plusieurs expériences d'une durée de  $1/4$  d'heure. Au début de chacune d'elles, on connaît le volume de solution dans le ballon, son titre alcalimétrique. L'alcalinité due au verre doit être appréciée : une expérience est faite avec le même appareil, dans les mêmes conditions de temps et de volume, avec de l'eau distillée et tous les quarts d'heure, l'alcalinité de la liqueur, due au verre, est titrée, tout en s'assurant de la neutralité du distillat ; par différence, on connaît la quantité d'atropine hydrolysée dans chaque période et la quantité entraînée par la vapeur d'eau. On peut alors comparer l'importance des deux phénomènes : le tableau n° 6 indique l'alcalinité due au verre ; le tableau n° 7 réunit les résultats obtenus avec la solution d'atropine. On remarque que l'alcalinité de la liqueur s'accroît en raison de sa concentration, par l'augmentation de l'alcalinité due au verre, à la suite de l'ébullition prolongée. Le tableau n° 8, obtenu en retranchant l'alcalinité due au verre (voir Tableau n° 6) de l'alcalinité totale (voir Tableau n° 7), nous indique : d'une part, la marche de l'hydrolyse de l'atropine, étudiée déjà particulièrement dans des conditions identiques (Tableau n° 5) ; d'autre part, la quantité d'alcaloïde entraîné par la vapeur d'eau, dans le même temps. Ce tableau permet en outre, de comparer l'ordre de grandeur de l'hydrolyse et de l'entraînement par la vapeur d'eau. Cet entraînement, pour être positif, n'est pas comparable en importance au phénomène d'hydrolyse, 100 fois au moins plus actif.

TABLEAU N° 6.

Alcalinité due au verre dans l'expérience de l'entraînement de l'atropine par la vapeur d'eau.

| Temps               | Volume de solution dans le ballon au début de chaque période | Volume du distillat | Volume de solution dans le ballon à la fin de chaque période | SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/100 pour 10 cc. de solution | SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/100 pour le distillat total |
|---------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| A froid.....        | 500                                                          | »                   | »                                                            | 0                                                            | »                                                            |
| Début ébullition... | 500                                                          | »                   | »                                                            | 0                                                            | 0                                                            |
| Ap. 1/4 h. — ...    | 500                                                          | 42                  | 458                                                          | 0,10                                                         | 0                                                            |
| — 1/4 h.-1/2 h. éb. | 458                                                          | 60                  | 398                                                          | 0,10                                                         | 0                                                            |
| — 1/2 h.-3/4 — .    | 398                                                          | 69                  | 329                                                          | 0,20                                                         | 0                                                            |
| — 3/4 h.-1 h. — .   | 329                                                          | 66                  | 263                                                          | 0,30                                                         | 0                                                            |
| — 1 h.-1 h.1/4 — .  | 263                                                          | 69                  | 194                                                          | 0,50                                                         | 0                                                            |
| — 1 h.-1/4 1 h.1/2. | 194                                                          | 60                  | 134                                                          | 0,75                                                         | 0                                                            |

c) *Hydrolyse de l'atropine en solution aqueuse, à la température de la glace fondante :*

Si l'on compare la vitesse d'hydrolyse, à la température ordinaire, d'une solution aqueuse d'atropine à celle d'une même solution, à la température d'ébullition, nous constatons que le facteur : température, joue un rôle prépondérant. Une élévation de température marquant une accélération de l'hydrolyse, on peut prévoir qu'un abaissement de température produira un ralentissement du même phénomène. La solution à 0 gr.,15 d'atropine pour 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée bouillie, employée pour étudier la vitesse de l'hydrolyse à la température ordinaire et à la température d'ébullition. ne saurait être utilisée pour mesurer l'hydrolyse, à la température de la glace fondante, cette solution étant déjà presque saturée, à la température ordinaire. On a donc employé une solution à 0 gr.,10 d'atropine pour 100 cm<sup>3</sup> d'eau. L'hydrolyse à la température ordinaire de

**TABEAU N° 7.**

Entrainement de l'atropine par la vapeur d'eau (sans correction des erreurs imputables à l'alcalinité du verre du ballon).

| TEMPS                    | VOLUME<br>de solution<br>dans le ballon<br>au début<br>de la période | VOLUME<br>du<br>distillat | VOLUME<br>de solution<br>dans le ballon<br>à la fin<br>de chaque période | SO <sub>4</sub> H <sup>2</sup> N/100<br>pour<br>10 cc. de<br>la solution du<br>ballon | SO <sub>4</sub> H <sup>2</sup> N/100<br>pour<br>le distillat total |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| A froid .....            | 500                                                                  | »                         | »                                                                        | 5, 2                                                                                  | »                                                                  |
| Début de l'ébullition... | 500                                                                  | »                         | 500                                                                      | 3, 4                                                                                  | »                                                                  |
| 0 — 1/4 h. d'ébullition  | 500                                                                  | 50                        | 450                                                                      | 1, 9                                                                                  | 0, 30                                                              |
| 1/4 — 1/2 —              | 450                                                                  | 60                        | 390                                                                      | 1, 4                                                                                  | 0, 20                                                              |
| 1/2 — 3/4 —              | 390                                                                  | 62                        | 328                                                                      | 1, 4                                                                                  | 0, 10                                                              |
| 3/4 — 1 h. —             | 328                                                                  | 61                        | 267                                                                      | 1, 3                                                                                  | 0, 10                                                              |
| 1 h. — 1 h. 1/4 —        | 267                                                                  | 60                        | 207                                                                      | 1, 5                                                                                  | 0, 10                                                              |
| 1 h. 1/4 — 1 h. 1/2 —    | 207                                                                  | 66                        | 141                                                                      | 1, 7                                                                                  | 0, 10                                                              |

**TABEAU N° 8.**  
Entraînement de l'atropine par la vapeur d'eau (après avoir tenu compte des erreurs imputables à l'alcalinité cédée par le verre du ballon).

| TEMPS           | VOLUME de solution dans le ballon au début de chaque période | VOLUME du distillat | VOLUME de solution dans le ballon à la fin de chaque période | SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/100 pour 10 cc. de la solution du ballon | SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/100 pour le distillat total | Atropine totale libre dans la solution du ballon 0/0 | Atropine totale entraînée par la vapeur d'eau | GRANDEUR de l'hydrolyse 0/0 | GRANDEUR de l'entraînement 0/0 |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Début. A froid. | 500                                                          | »                   | »                                                            | 5, 2                                                                      | »                                                            | 0, 75                                                | »                                             | 0                           | »                              |
| Début ébullit.  | 500                                                          | »                   | »                                                            | 3, 4                                                                      | »                                                            | 0, 485                                               | »                                             | 36                          | »                              |
| 0-1/4 h. éb.    | 500                                                          | 50                  | 450                                                          | 1, 8                                                                      | 0, 30                                                        | 0, 235                                               | 0, 006                                        | 70                          | 0, 8                           |
| 1/4-1/2 h.      | 450                                                          | 60                  | 390                                                          | 1, 3                                                                      | 0, 20                                                        | 0, 159                                               | 0, 004                                        | 80                          | 0, 53                          |
| 1/2-3/4 h.      | 390                                                          | 62                  | 328                                                          | 1, 2                                                                      | 0, 10                                                        | 0, 114                                               | 0, 002                                        | 85, 3                       | 0, 26                          |
| 3/4- 1 h.       | 328                                                          | 61                  | 267                                                          | 1                                                                         | 0, 10                                                        | 0, 079                                               | 0, 002                                        | 90                          | 0, 26                          |
| 1 h.-1 h. 1/4   | 267                                                          | 60                  | 207                                                          | 1                                                                         | 0, 10                                                        | 0, 061                                               | 0, 002                                        | 91, 9                       | 0, 26                          |
| 1 1/4-1 h. 1/2  | 207                                                          | 66                  | 141                                                          | 1                                                                         | 0, 10                                                        | 0, 060                                               | 0, 002                                        | 92                          | 0, 26                          |

cette solution a été étudiée précédemment (voir Tableau n° 2).

La solution — préparée au mortier de verre, avec de l'eau distillée bouillie et refroidie à la glace fondante — est conservée dans un flacon blanc, bouchant à l'émeri, maintenu constamment dans la glace. Les titrages sont exécutés sur la solution ramenée à la température du laboratoire.

Le tableau n° 8 rassemble : dans la colonne (1) l'acidité en solution N/100 de  $\text{SO}^4\text{H}^2$  saturant l'alcaloïde de 10 cm<sup>3</sup> de la solution conservée à 0° sensiblement ; dans la colonne (2) l'acidité saturant l'alcaloïde, en solution du même titre conservée à température ordinaire. On peut constater qu'à la température de la glace fondante, l'hydrolyse se fait environ 2 fois moins rapidement qu'à la température ordinaire :

**TABEAU N° 9.**

Hydrolyse de l'atropine en solution aqueuse (0,40 %), à la température de la glace fondante.

| Temps              | SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/100 combiné<br>à l'atropine<br>de 10 cc. de la solution |                                  | Atropine<br>libre<br>0/0 | Grandeur<br>de<br>l'hydrolyse<br>à 0° |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
|                    | conservée<br>à 0°<br>(1)                                                                 | conservée à<br>temp. ord.<br>(2) |                          |                                       |
| Début .....        | 3,4                                                                                      | 3,4                              | 0,10                     | 0                                     |
| Après 1 jour ..... | 2,5                                                                                      | 1,3                              | 0,073                    | 27                                    |
| — 2 — .....        | 2,1                                                                                      | 0,9                              | 0,061                    | 39                                    |
| — 3 — .....        | 1,2                                                                                      | 0,6                              | 0,035                    | 65                                    |
| — 4 — .....        | 0,8                                                                                      |                                  | 0,023                    | 77                                    |
| — 5 — .....        | 0,8                                                                                      | 0,4                              | 0,023                    | 77                                    |
| — 10 — .....       | 0,7                                                                                      | 0,3                              | 0,0205                   | 80                                    |
| — 15 — .....       | 0,5                                                                                      | 0,3                              | 0,014                    | 86                                    |
| — 20 — .....       | 0,5                                                                                      | 0,3                              | 0,014                    | 86                                    |

Nous venons de chercher à mesurer l'hydrolyse de l'atropine en solution aqueuse, à la température ordinaire, à la température d'ébullition de la solution et à la température de la glace fondante. Nous nous proposerons ultérieurement de réunir les résultats obtenus et d'en tirer une conclusion. Tous les dosages de l'atropine dans ces solutions ont été faits volumétriquement en employant la méthode alcalimétrique de SCHMIDT avec l'iodéosine comme indicateur. Si nous rapprochons nos résultats — obtenus au cours de ces essais — de ceux que GADAMER cite dans son travail, on se rend compte que les données que sa méthode de titrage lui fournit ne sont pas comparables aux nôtres. Si nous cherchons les raisons de ces dissemblances, nous verrons qu'elles tiennent à la différence des conditions d'expérience.

Notre méthode de titrage consiste à mesurer l'alcalinité d'une partie aliquote de la solution d'atropine. Plus l'atropine s'hydrolyse, plus il se forme de tropate de tropine neutre et moins la solution est alcaline. En outre, l'hydrolyse agissant dès les premiers instants du contact de l'atropine avec l'eau, notre premier titrage est effectué dès la préparation de la solution. GADAMER (1), au cours de ses travaux n'a pas opéré ainsi. Afin de mieux préciser, voici le type d'une de ses expériences: « 0 gr.,20 d'atropine agitée pendant 2 jours à la température du laboratoire avec 30 cm<sup>3</sup> d'eau ont donné une solution qui a été filtrée, 5 cm<sup>3</sup> saturant 4 cm<sup>3</sup> de SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> en solution centinormale, ce qui correspond à 0 gr.,231 0/0 d'atropine. Par pesée après évaporation on trouve 0 gr.,3427 0/0. Après 9 jours, 5 cm<sup>3</sup> demandaient seulement: 2 cm<sup>3</sup> de SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> N/100 pour être neutralisés et après 19 jours: seulement 1 cm<sup>3</sup>,8 de SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> N/100. »

Nous pouvons faire plusieurs remarques importantes sur cette façon d'opérer :

(1) GADAMER,, *l. c.*, p. 301.

1° Une pesée de 0 gr.,20 d'atropine agitée en présence de 30 cm<sup>3</sup> d'eau laisse une grande partie d'alcaloïde non dissous. A la température ordinaire, ces 30 cm<sup>3</sup> en dissolvent 0 gr.,06 au maximum.

2° Le titrage « initial » de la solution n'est fait par GADAMER, qu'après deux jours d'agitation de ce mélange à la température du laboratoire. Or, durant ces deux jours de contact, nous avons mesuré que pour une solution à 0 gr.,15 ou 0 gr.,10 d'atropine pour 100 cm<sup>3</sup>, 73 % de l'alcaloïde sont hydrolysés. Au fur et à mesure de l'hydrolyse de l'atropine, la proportion de tropate de tropine augmente dans la liqueur. La solution appauvrie de ce fait en atropine redissout une partie de l'excès d'alcaloïde qui se trouve en sa présence. Au moment du premier titrage de sa solution, GADAMER n'opère donc plus sur une solution aqueuse d'atropine mais sur un soluté d'atropine et de tropate de tropine. L'évaporation de cette solution — en plus de l'inconvénient très net qu'elle présente de causer des pertes d'atropine, par volatilisation d'abord, par hydrolyse ensuite, — l'évaporation de cette solution laissera un résidu complexe, mélange de tropate de tropine et d'atropine. Le poids de ce résidu, que GADAMER prend en considération ne saura donc apporter aucune indication concluante.

3° On conçoit ainsi que la marche de l'hydrolyse dans les travaux de GADAMER ne soit plus celle que nous avons constatée. Pour n'opérer son premier titrage qu'après un contact de deux jours, GADAMER n'étudie plus qu'une solution où l'hydrolyse, pour s'être déjà effectuée en moyenne partie, n'apparaît pas aussi importante que nous l'avons mesurée. Les résultats de ces titrages rapprochés des nôtres nous permettront cependant d'émettre une opinion: dans une solution aqueuse d'atropine, il se forme par hydrolyse du tropate de tropine neutre; la vitesse de l'hydrolyse se ralentit alors et diminue régulièrement; on peut penser que l'hydrolyse se poursuit jusqu'à un état d'équilibre qui

s'établit dans la solution, entre le tropate de tropine et l'atropine, équilibre qui amène le ralentissement constaté dans la marche de l'hydrolyse.

Nous pouvons envisager cette hypothèse en constatant que, dans les expériences de GADAMER comme dans les nôtres, l'hydrolyse suit la même loi, ainsi que nous le montrent les chiffres du tableau suivant où sont réunis comparativement les résultats d'une des expériences de GADAMER et d'un de nos titrages :

| TEMPS       | SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> en solution N/100<br>combiné à l'atropine de 5 cc.<br>de solution aqueuse |                             |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|             | Travaux<br>de GADAMER                                                                                    | Au cours de<br>nos titrages |
| 0 jour..... | »                                                                                                        | 2 cc., 5                    |
| 2 — .....   | 4 cc.                                                                                                    | 0 cc., 7                    |
| 4 — .....   | »                                                                                                        | 0 cc., 3                    |
| 9 — .....   | 2 cc.                                                                                                    | 0 cc., 3                    |
| 19 — .....  | 1 cc., 8                                                                                                 | 0 cc., 25                   |

Si différents en grandeur que soient ces nombres, nous devons remarquer qu'ils sont, en effet, cependant comparables : 1 cm<sup>3</sup>,8, 2 cm<sup>3</sup> et 4 cm<sup>3</sup> obtenus par GADAMER sont à peu près proportionnels à 0 cm<sup>3</sup>,25, 0 cm<sup>3</sup>,3 et 0 cm<sup>3</sup>,7 de nos titrages. La courbe représentant l'hydrolyse telle que l'a mesurée GADAMER serait sensiblement parallèle à celle que nous obtiendrions avec les résultats de nos titrages.

Les essais que nous avons entrepris — pour ne pas apporter confirmation exacte des travaux de GADAMER — manifestent donc, pour l'hydrolyse de l'atropine, en solution aqueuse, une même évolution.

## 2° Hydrolyse de l'atropine en solution alcoolique.

Nous avons vu que GADAMER, étudiant l'hyoscyamine puis l'atropine, remarqua que leur hydrolyse en solution aqueuse était ralentie par l'addition d'alcool. Nous plaçant dans les conditions toxicologiques, nous nous proposerons de connaître la façon dont se comportera l'atropine en solution dans l'alcool d'un titre voisin de 70° à 80°. Suivant la méthode de STAS OTTO, les matières organiques prélevées

**TABEAU N° 10.**

L'atropine en solution dans l'alcool à 75°.

| Temps             | SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/100<br>combiné<br>à l'atropine de<br>10 cc. de la solution | Atropine libre<br>pour 100 cc. | Grandeur<br>de<br>l'hydrolyse<br>‰. |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Début .....       | 5,1                                                                                         | 0,15                           | 0                                   |
| Après 1 jour..... | 5,1                                                                                         | 0,15                           | 0                                   |
| — 2 —             | 5,1                                                                                         | 0,15                           | 0                                   |
| — 3 —             | 5,                                                                                          | 0,147                          | 2                                   |
| — 4 —             | 4,9                                                                                         | 0,144                          | 3,9                                 |
| — 5 —             | 4,9                                                                                         | 0,144                          | 3,9                                 |
| — 10 —            | 4,9                                                                                         | 0,144                          | 3,9                                 |
| — 15 —            | 4,8                                                                                         | 0,141                          | 5,9                                 |
| — 20 —            | 4,8                                                                                         | 0,141                          | 5,9                                 |
| — 30 —            | 4,8                                                                                         | 0,141                          | 5,9                                 |
| — 2 mois          | 4,8                                                                                         | 0,141                          | 5,9                                 |
| — 3 —             | 4,7                                                                                         | 0,138                          | 7,9                                 |

pour des recherches toxicologiques sont, en effet, mélangées avec deux fois leur poids d'alcool à 95° ; on laisse en contact quelques heures. On peut admettre que, par hydratation des organes prélevés, on obtient un mélange alcoolique d'un titre voisin de 70°. En supposant que l'atropine ne soit pas combinée, n'a-t-on pas à craindre qu'elle subisse une

transformation à la suite de ce contact ? Pour s'en rendre compte, on prépare une solution à 0 gr.,15 d'atropine pour 100 cm<sup>3</sup> d'alcool à 75°. Cette solution est titrée selon la méthode courante à l'iodéosine. Après trois mois de fabrication, on ne peut constater qu'une différence peu sensible et l'on peut avancer que l'hydrolyse de l'atropine en solution dans l'alcool fort doit être considérée comme nulle au cours des expertises toxicologiques. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau n° 10 (page 37).

### **3° Hydrolyse de l'atropine en solution alcaline.**

Selon la méthode de STAS-OTTO, la solution tartrique d'alcaloïde étant évaporée, on y ajoute un alcalin en petit excès pour déplacer l'alcaloïde de sa combinaison ; puis cet alcaloïde est entraîné ensuite par l'éther, en 3 épuisements successifs. On pourrait donc craindre une altération de l'atropine à la suite de ce traitement par un alcalin. Un point intéressant encore le toxicologue sera de déterminer l'action de l'ammoniaque comme base hydrolysante. Cela lui permettra d'envisager plus nettement la question de la résistance de l'atropine à la putréfaction, l'ammoniaque engendrée par celle-ci pouvant être alors une cause d'altération. Nous nous proposerons donc d'étudier l'action hydrolysante de la soude, puis de l'ammoniaque, sur une solution aqueuse d'atropine, GADAMER ayant fait porter seulement ses recherches sur l'hydrolyse de solutions alcooliques sodiques de cet alcaloïde.

a) *L'atropine en solution aqueuse sodique* : Voici la méthode que nous emploierons pour déterminer l'action hydrolysante de la soude sur l'atropine en solution aqueuse, l'hydrolyse de l'atropine par l'eau étant mesurée dans le même temps. Nous préparons deux solutions identiques d'atro-

pine dans l'eau distillée bouillie. A l'une d'elles, nous ajoutons une quantité de soude déterminée et l'on titre simultanément les deux solutions. La solution aqueuse simple d'atropine nous permettra de suivre l'hydrolyse par l'eau seule, dont nous avons déjà déterminé l'évolution ; la solution alcaline d'atropine donnera un résultat différent, à un même instant ; la différence de teneur en alcaloïde entre ces deux solutions indiquera la proportion d'atropine hydrolysée par l'action de la soude. Ce procédé a été réalisé par la préparation des trois solutions suivantes.

Solution A : 400 cm<sup>3</sup> d'une solution alcaline à 0 gr.,20 de soude pour 100 cm<sup>3</sup>, soit une solution N/20 de NaOH.

Solution B : Dans 200 cm<sup>3</sup> de la solution A on fait dissoudre, par trituration au mortier de verre : 0 gr.,30 d'atropine. On obtient ainsi une solution contenant pour 100 cm<sup>3</sup> : soude 0 gr.,20, atropine 0 gr.,15

Les solutions A et B seront titrées sur une prise d'essai de 30 cm<sup>3</sup> suivant la méthode de SCHMIDT. On mélange dans un flacon bouché à l'émeri : solution A ou B, 30 cm<sup>3</sup> ; solution N/20 SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> : 40 cm<sup>3</sup>, eau distillée bouillie : 30 cm<sup>3</sup>, éther : 30 à 40 cm<sup>3</sup>, solution alcoolique d'iodéosine : V gouttes ; puis on titre l'excès d'acidité avec la solution N/20 de NaOH.

Solution C : C'est une solution aqueuse d'atropine à 0 gr. 15 pour 100 cm<sup>3</sup>, donc de même titre en alcaloïde que la solution B. Cette solution est titrée de façon spéciale. On mélange : solution C, 30 cm<sup>3</sup> ; solution N/20 de SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> : 40 cm<sup>3</sup> ; on agite, puis on verse ensuite : solution A, 30 cm<sup>3</sup> ; éther : 30 à 40 cm<sup>3</sup>, solution alcoolique d'iodéosine : V gouttes. On se rend aisément compte qu'on obtient ainsi un mélange identique au mélange préparé pour le titrage de la solution B. Cependant, l'addition de SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> à la solution d'atropine précédant l'addition de la solution sodique, (ajoutée pour obtenir avec la solution C une alcalinité identique à celle de la solution B)

élimine dans la solution C, toute action hydrolysante due à la soude. Par différence entre les teneurs en alcali des solutions B et C — titrées selon ce procédé — on connaîtra l'hydrolyse due à la soude seulement, en dehors de l'action hydrolysante se poursuivant, en B comme en C, par simple action de l'eau. Le titrage de la solution A donnant l'alcalinité due à la soude, la différence A—B fera connaître l'alcalinité due à l'atropine.

Au début de l'expérience, cette différence (A—B) devra donner exactement le résultat obtenu dans le titrage de la solution C. Puis cette différence diminuera de grandeur, à mesure que s'accroîtra l'hydrolyse de l'atropine en milieu alcalin. Cette hydrolyse, spécialement due à l'action de la soude, sera, à chaque instant, signalée par différence entre B et C, en dehors de l'hydrolyse commune, imputable en B comme en C, à l'action de l'eau. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau suivant :

**TABEAU N° 11.**

Hydrolyse de l'atropine en milieu sodique.

| Temps          | SO <sub>4</sub> H <sup>2</sup> N/20 litre pour un prélèvement de 30 cc. de la solution : |                                |                     |                                                                                                          | SO <sub>4</sub> H <sup>2</sup> N/20 correspondant à l'atropine hydrolysée pour 30 cc. de solution B (3 C). | Grandeur de l'hydrolyse % |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                | A soude                                                                                  | B Atropine en solution sodique | C Atropine et soude | SO <sub>4</sub> H <sup>2</sup> N/10 correspondant à l'atropine existant dans 30 cc. de solution B (3 C.) |                                                                                                            |                           |
|                | cc.                                                                                      | cc.                            | cc.                 | cc.                                                                                                      |                                                                                                            |                           |
| Début .....    | 10                                                                                       | 10                             | 10                  | 3                                                                                                        | 0                                                                                                          |                           |
| Après 1 heure. | 10                                                                                       | 2,2                            | 1,1                 | 1,8                                                                                                      | 1,2                                                                                                        |                           |
| — 2 —          | 10                                                                                       | 9,1                            | 7                   | 0,9                                                                                                      | 8,2                                                                                                        |                           |
| — 3 —          | 10                                                                                       | 9,6                            | 5                   | 0,4                                                                                                      | 9,2                                                                                                        |                           |
| — 20 —         | 10                                                                                       | 9,7                            | 5                   | 0,3                                                                                                      | 9,4                                                                                                        |                           |

La rapidité et l'importance de l'altération de l'atropine en milieu sodique, doivent attirer tout particulièrement l'attention de ceux qui s'occupent de la préparation des alcaloïdes d'altération de l'alcaloïde, au cours de son extraction, selon la méthode de Stras-Otto.

Le même auteur a constaté que l'atropine, en solution aqueuse, se décompose avec l'eau. Il a même constaté qu'elle se décompose plus vite que la tropine, laquelle, au contraire, se décompose fort longue à se dédoubler, la séparation pouvant même nécessiter plusieurs jours. Dans ces conditions, le contact direct et prolongé l'excès d'alcalin de la solution aqueuse et l'atropine, facilite dans une mesure considérable l'hydrolyse de celle-ci. L'épuisement des solutions qui sont présumées renfermer de l'atropine devra donc être fait avec le plus grand soin afin d'éviter cette émulsion.

6. *L'atropine en solution aqueuse ammoniacale.* — *L'atropine dans les matières putréfiées.* — On vient de voir la rapidité d'hydrolyse de l'atropine, en milieu sodique. Se reportant aux conditions toxicologiques, on peut se demander si l'ammoniaque — un des derniers termes de la putréfaction des matières organiques — ne pourra pas produire une altération de l'atropine, équivalente à une disparition, puisque le tropate de tropine ou la base tropine ne peuvent être caractérisés, à l'état de traces, aussi facilement que l'atropine qui possède des réactions : physiologique et chimique, extrêmement sensibles.

Il y a lieu cependant de faire une différence entre les alcaloïdes putréfiés et les alcaloïdes putréfiés en solution aqueuse. On sait que l'atropine, en solution aqueuse, se décompose sans crainte d'altération, pendant quelques heures à 50°, l'atropine, en solution aqueuse, se décompose pendant que

(1) DEACONOFF. — Toxicologie, 1906, page 292

(2) IZZET. — Sur la recherche de l'atropine (Zeit. f. angew. Chem. T. 19, p. 141, 142, 1906).

l'atropine n'est pas sensiblement altérée par un très long contact avec des matières en putréfaction. Il cite cette expérience : « 0 gr.,30 d'atropine mélangés à 300 cm<sup>3</sup> de sang de bœuf ou à 300 cm<sup>3</sup> d'urine ont pu être caractérisés 12 ans après, aussi bien à l'état de sel cristallisé que par action de cet alcaloïde sur la pupille de l'œil ». Le même auteur cite encore un cas d'empoisonnement pour lequel il a retrouvé l'atropine plus de trois ans après le décès. DRAGENDORFF (1) a pu retirer l'atropine du résidu d'une digestion artificielle abandonnée à la putréfaction dans un lieu chaud pendant 2 mois 1/2. Le chimiste J. DIÉ (2) a pu caractériser l'atropine dans du bouillon de bœuf additionné de 1/1000 de cet alcaloïde après 1 an, mais plus après 2 ans. Dans d'autres expériences, il a ajouté à du sang de porc, de l'atropine qu'il a pu reconnaître au bout de 2 ans.

Pour étudier l'hydrolyse de l'atropine en solution ammoniacale, nous avons adopté le principe du titrage employé pour la mesure de l'hydrolyse en milieu sodique. Il était nécessaire cependant, en raison de la volatilité de l'ammoniaque de ne pas suivre exactement la même technique dans la préparation des solutions. A cet effet nous avons préparé trois solutions de la façon suivante :

Solution n° 1 : 500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'atropine à 0 gr.,15 pour 100 cm<sup>3</sup>. L'alcalinité de la solution, due à l'atropine, est titrée ainsi : on mélange dans un flacon bouché à l'émeri : solution N° 1. 30 cm<sup>3</sup> ; solution N/20 de SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> : 10 cm<sup>3</sup>, eau distillée bouillie : 60 cm<sup>3</sup>, éther : 30 cm<sup>3</sup>, solution alcoolique d'iodéosine : V gouttes.

L'excès d'acidité est saturé par une quantité équivalente de solution N/20 de soude ; on note qu'il a fallu en ajouter 7 cm<sup>3</sup> pour obtenir la coloration rosée de la couche aqueuse. L'alcaloïde neutralise donc :

$10 \text{ cm}^3 - 7 \text{ cm}^3 = 3 \text{ cm}^3$  de solution N/20 SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> pour 30 cm<sup>3</sup> de la solution.

(1) DRAGENDORFF. — Toxicologie. 1886, page 291.

(2) OGIER. — Toxicologie. 1899, page 546.

Solution n° 2 : On mesure ensuite 400 cm<sup>3</sup> de cette solution d'atropine (n° 1) puis on y ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'une solution normale d'ammoniaque.

On prépare en même temps une solution ammoniacale exactement de même titre en mélangeant :

Solution n° 3.— Eau distillée bouillie : 400 cm<sup>3</sup>, solution normale NH<sup>3</sup> : 20 cm<sup>3</sup>. On obtient ainsi des solutions ammoniacales (N°s 2 et 3) d'un titre très voisin de N/20. On a été forcé d'opérer d'abord la dissolution de l'atropine dans l'eau, puis d'ajouter l'ammoniaque en dernier lieu pour éviter les erreurs provenant des pertes de cet alcali au cours de la préparation de la solution qui, en raison de sa grande teneur en atropine, doit être faite au mortier de verre et demande une longue trituration. Ces pertes auraient entraîné des erreurs de titrages enlevant tout intérêt aux essais. La solution aqueuse ammoniacale n° 3 est titrée selon le même procédé. On mélange dans un flacon bouché à l'émeri, solution aqueuse n° 3 : 30 cm<sup>3</sup>, SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> N/20 : 40 cm<sup>3</sup>, eau distillée bouillie : 30 cm<sup>3</sup>, éther 30 cm<sup>3</sup>, solution alcoolique d'iodéosine : V gouttes. Il faut employer 14 cm<sup>3</sup>,6 de sol. N/20 de NaOH pour neutraliser l'acide sulfurique en excès, donc (40 - 14,6) cm<sup>3</sup>, soit 25 cm<sup>3</sup>,4 de solution N/20 SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> sont nécessaires pour saturer NH<sup>3</sup> de 30 cm<sup>3</sup> de la liqueur.

On titre ensuite de même façon la solution ammoniacale d'atropine n° 2 : 28 cm<sup>3</sup>,3 d'acide sulfurique sont combinés pour 30 cm<sup>3</sup> de la solution. La quantité d'acide sulfurique correspondant à l'atropine pour 30 cm<sup>3</sup> de liqueur est égale à : 28,3 — 25,4 = 2 cm<sup>3</sup>,9.

Les titrages successifs de cette solution, conservée à la température du laboratoire, donnent les résultats suivants :

**TABLEAU N° 12.**

Hydrolyse de l'atropine en solution ammoniacale.

| Temps          | SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/20 combiné pour<br>30 cc. de liqueur |                         | SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/20<br>correspondant<br>à l'atropine<br>pour 30 cc. | Grandeur<br>de<br>l'hydrolyse<br>o/o |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                | à l'atropine<br>+ NH <sup>3</sup>                                     | à NH <sup>3</sup> seule |                                                                                     |                                      |
| Au début..     | 28 <sup>cc</sup> 3                                                    | 25 <sup>cc</sup> 4      | 2 <sup>cc</sup> 9                                                                   | 0                                    |
| Après 3 heures | 28,3                                                                  | 25,4                    | 2,9                                                                                 | 0                                    |
| 7 —            | 27,5                                                                  | 25,4                    | 2,1                                                                                 | 27,6                                 |
| 20 —           | 26,7                                                                  | 25,4                    | 1,3                                                                                 | 55,2                                 |
| 26 —           | 26,4                                                                  | 25,4                    | 1,                                                                                  | 65,6                                 |
| 2 jours        | 26,2                                                                  | 25,4                    | 0,8                                                                                 | 72,5                                 |
| 3 —            | 25,9                                                                  | 25,4                    | 0,5                                                                                 | 82,8                                 |
| 5 —            | 25,6                                                                  | 25,4                    | 0,2                                                                                 | 93,2                                 |

Dans le but de pouvoir comparer la grandeur d'hydrolyse de l'atropine sous l'action particulière de la soude et de l'ammoniaque, nous avons étudié des solutions identiques au point de vue alcalinité. En rapprochant les résultats obtenus (Tableaux n° 11 et n° 12), on peut constater la grande différence des vitesses d'hydrolyse de l'atropine sous l'action de chacune de ces bases. L'hydrolyse de l'alcaloïde en solution ammoniacale peut très facilement être comparée à l'hydrolyse en solution aqueuse. Le tableau suivant réunit les résultats des tableaux n° 1, n° 11 et n° 12 et permet de juger de ces grandeurs différentes d'hydrolyse de l'atropine.

Pour être moins rapide qu'en milieu sodique, l'hydrolyse de l'atropine en milieu ammoniacal n'en atteint pas moins, comme on le voit, 95 o/o de l'alcaloïde au bout de quelques jours.

Certains auteurs signalent avoir pu caractériser la présence de l'atropine après plusieurs mois de contact avec des matières putréfiées; il est bon de remarquer qu'ils

**TABLEAU N° 13.**

Grandeurs comparées d'hydrolyse % de l'atropine en solutions :  
aqueuse, ammoniacale et sodique.

| Temps        | Hydrolyse de<br>l'atropine<br>en solution<br>aqueuse<br>0/0 | Hydrolyse de<br>l'atropine en<br>solution<br>ammoniacale<br>0/0 | Temps      | Hydrolyse de<br>l'atropine<br>en solution<br>sodique<br>0/0 |
|--------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------|
| Apr. 1 jour. | 58,9                                                        | 65,6                                                            | Apr. 1 h.. | 40                                                          |
| — 2 —        | 72,6                                                        | 72,5                                                            | — 2 —      | 70                                                          |
| — 3 —        | 81,4                                                        | 82,8                                                            | — 3 —      | 86                                                          |
| — 4 —        | 88,3                                                        | »                                                               | — 20 —     | 90                                                          |
| — 5 —        | 88,3                                                        | 93,2                                                            |            |                                                             |

opéraient leurs essais sur plusieurs centigrammes de cet alcaloïde dont des traces infimes : 1/1000 mgr. suffisent à donner la réaction de VITALI. Il reste donc à craindre que la putréfaction du cadavre détruisant, en l'espace de quelques jours, la presque totalité de l'atropine ayant suffi à entraîner la mort (8 à 12 ctgr.), ne laisse pas une quantité suffisante d'alcaloïde pour donner la réaction de VITALI.

Une expertise toxicologique opérée plusieurs mois après la mort due à un empoisonnement par l'atropine sera ainsi susceptible d'apporter un résultat négatif lors même que les plus grands soins auront été pris pour éviter toute altération de l'alcaloïde au cours de l'extraction.

#### 4° L'atropine en solution tartrique.

Nous avons déjà exposé les différentes manipulations que nécessite la méthode de STAS-ORTO pour l'extraction des alcaloïdes. Nous venons de chercher à connaître les altérations de l'atropine en solution aqueuse en solution alcaline ammoniacale, qui se rapportent plus ou moins

directement aux conditions toxicologiques. Nous nous efforcerons ici de rechercher si l'atropine salifiée, selon la méthode d'extraction de STAS-OTTO, ne sera pas altérée par l'excès d'acide tartrique libre — ceci particulièrement dans les conditions courantes des recherches qui nécessitent le chauffage de la liqueur d'épuisement des viscères, au bain-marie à une température voisine de 65° à 70° pour obtenir l'évaporation de l'alcool, puis ensuite la réduction de la liqueur, concentrée presque jusqu'à siccité.

Nous avons préparé une solution contenant pour 100 cm<sup>3</sup> : atropine : 1 gr., acide tartrique : 1 gr. La quantité d'atropine mise en présence de l'acide tartrique est considérable en proportion des quantités qui se trouvent au cours des recherches toxicologiques ; ceci afin de mieux pouvoir suivre les altérations s'il s'en produit.

Il reste dans la liqueur un excès notable d'acide tartrique. Pour 10 cm<sup>3</sup> de la liqueur contenant 0 gr.,10 d'atropine et 0 gr.,10 d'acide tartrique, nous avons :  $\frac{75 \times 0,10}{289}$  gr. d'acide tartrique combiné à l'atropine et  $(0,10 - \frac{75 \times 0,10}{289})$  gr., soit 0 gr.,074 d'acide tartrique libre. Le titrage de l'acidité est opéré à l'aide de la solution N/20 de soude. Or, 0 gr.,075 d'acide tartrique correspondant à 0 gr.,040 de soude correspond à 20 cm<sup>3</sup> de solution N/20 de soude ; donc 0 gr.,074 d'acide tartrique correspond à 19 cm<sup>3</sup>,7 de soude N/20. Si toute l'atropine du tartrate s'hydrolysait, l'acide tartrique libre (0 gr.,10 pour 10 cm<sup>3</sup> de solution) serait saturé par  $\frac{0,10 \times 20}{0,075} = 26$  cm<sup>3</sup>,6 de solution N/20 de soude. La quantité de soude nécessaire pour neutraliser 10 cm<sup>3</sup> de la solution préparée pouvant varier de 19 cm<sup>3</sup>,7 à 26 cm<sup>3</sup>,6 indiquera les quantités de l'atropine combinée, de façon assez sensible.

Les résultats obtenus, réunis dans le tableau n° 14,

prouvent que l'altération du tartrate d'atropine, en milieu tartrique aqueux, à température ordinaire, est nulle.

**TABEAU N° 14.**

Solution aqueuse d'atropine en milieu tartrique, à température ordinaire.

| Temps                  | NaOHN/20 nécessaire pour saturer l'excès d'acide tartrique de 10 cc. de la solution | Grandeur de l'hydrolyse |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Début . . . . .        | 18,5                                                                                | 0                       |
| Après 1 jour . . . . . | 18,5                                                                                | 0                       |
| — 2 — . . . . .        | 18,6                                                                                | 0,6                     |
| — 3 — . . . . .        | 18,6                                                                                | 0,6                     |
| — 5 — . . . . .        | 18,6                                                                                | 0,6                     |
| — 7 — . . . . .        | 18,6                                                                                | 0,6                     |

Ce premier essai indiquant que le tartrate d'atropine était sensiblement inaltérable en présence de l'eau, à la température ordinaire, il était intéressant de se placer dans les conditions de température des manipulations toxicologiques. La même solution d'atropine en milieu tartrique a été chauffée au bain-marie, à une température de 60° à 70°, pendant plusieurs heures et l'on n'a pu noter qu'une différence de l'ordre de 1/180 sensiblement, après 4 heures d'observation.

Nous avons remarqué au cours de ces deux essais, à froid et au bain-marie entre 60° et 80°, une hydrolyse que nous qualifions volontairement d'apparente, paraissant atteindre 6 % de l'atropine. On peut assurer qu'effectivement il n'y a aucune hydrolyse ou altération de l'atropine en milieu tartrique ; les petites différences observées dans les titrages, correspondant à 0,1 de solution N/20 de NaOH pour 10 cm<sup>3</sup> de la solution, doivent être attribuées,

ainsi que nous avons pu nous en assurer par des essais particuliers, à ce que le verre cède de l'alcali à la solution tartrique, tant, à froid au bout de deux jours qu'après une heure, à une température de 60° à 70°. Nous pouvons donc conclure qu'il ne se produit aucune altération du tartrate d'atropine, même à 80°-70°.

**TABEAU N° 15.**

Solution aqueuse d'atropine en milieu tartrique, au bain-marie, à une température de 60° à 70°.

| Temps            | NaOH N/20 nécessaire pour saturer l'excès d'acide tartrique de 10 cc. de solution | Grandeur de l'hydrolyse apparente ‰ |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Début .....      | 18.4                                                                              | 0                                   |
| Après 1 heure .. | 18.5                                                                              | 0,6                                 |
| — 2 — ..         | 18.5                                                                              | 0,6                                 |
| — 3 — ..         | 18.5                                                                              | 0,6                                 |
| — 4 — ..         | 18.5                                                                              | 0,6                                 |

Ces expériences nous démontreront amplement qu'en milieu alcoolique — moins favorable encore à l'hydrolyse — il n'y aura aucune modification de l'atropine. La recherche toxicologique qui réunit dans sa manipulation des conditions de milieu alcoolique et tartrique, de température variant de 60° à 70°, ne sera donc certainement marquée d'aucune perte d'alcaloïde.

*Remarques :* A cette inaltérabilité de l'atropine en solution tartrique, il y a lieu d'opposer l'action très rapide d'hydrolyse de cet alcaloïde par l'acide chlorhydrique et de remarquer l'inefficacité déjà reconnue d'un acide organique là où un acide minéral agit rapidement.

Dans la belladone, les alcaloïdes sont combinés à différents acides dont la proportion est assez forte pour que

la teinture et l'extrait de belladone du Codex 1908, titrés par la solution N 20 de soude présentent respectivement une acidité exprimée en  $\text{SO}_4\text{H}^2$ , moyenne de : 0 gr., 08 pour 100 gr. de teinture et 3 gr., 60 pour 100 gr. d'extrait. Bien que nos essais en milieu tartrique nous aient permis de penser que cette acidité n'amènerait pas l'altération des alcaloïdes au cours de la préparation de l'extrait de belladone, nous avons effectué à ce sujet des essais particuliers que nous ne mentionnerons pas ici. Qu'il nous suffise de dire que ces essais ont été faits en titrant un extrait préparé selon le Codex (c'est-à-dire acide) et un extrait préparé avec une liqueur de lixiviation neutralisée. Ils n'ont donné aucune différence dans la composition et la teneur en alcaloïde.

Au cours de titrages par pesée que nous avons effectuée avec l'un et l'autre de ces extraits ainsi préparés, nous avons trouvé une teneur en alcaloïdes, voisine de 2 gr., 50 pour 100 gr. Les acides présents dans la belladone, pas plus que l'acide tartrique, n'hydrolysant l'atropine, l'acidité remarquée dans l'extrait de belladone ne peut donc altérer ses propriétés thérapeutiques.

### **Résumé des résultats obtenus au cours de nos expériences de volatilisation et d'hydrolyse de l'atropine. -- Applications.**

La volatilisation de l'atropine ayant attiré tout d'abord l'attention des toxicologues a fait l'objet de nos premiers essais. Ceux-ci nous permettent d'affirmer que la volatilité de l'atropine est nulle à sec, à la température ordinaire et à la température du bain-marie bouillant, nulle par évaporation d'une solution alcoolique éthérée ou chloroformique de cet alcaloïde.

L'entraînement de l'atropine par la vapeur d'eau, pour être positif, n'est que peu important. Il ne saurait être une cause de pertes sensibles ou mêmes appréciables.

L'hydrolyse de l'atropine nous retiendra davantage. En milieu aqueux, cette hydrolyse est très active dès les premiers temps, pour se ralentir ensuite progressivement.

A la température ordinaire : 58 à 60 % de l'atropine en solution sont hydrolysés en un jour, 72 à 73 % en deux jours, puis l'action diminue d'intensité. L'hydrolyse de l'alcaloïde ne sera complète qu'après plusieurs mois de contact.

A la température de la glace fondante, nous voyons la rapidité de l'hydrolyse diminuer de moitié pour une solution de même titre.

Une élévation de température activera au contraire l'hydrolyse de l'atropine. Un quart d'heure d'ébullition provoque la transformation de 66 % de l'alcaloïde. Après 1 heure d'ébullition 90 % d'atropine sont hydrolysés. La lumière, la concentration de la solution ne jouent aucun rôle dans la marche de l'hydrolyse.

La comparaison des phénomènes d'hydrolyse et d'entraînement de l'atropine par la vapeur d'eau montre bien la disproportion de leurs effets : alors que 70 % de l'atropine est hydrolysé par le contact de l'eau bouillante, 0,8 % seulement est entraîné par la vapeur d'eau.

En solution dans l'alcool d'un titre de 70° à 80°, l'atropine reste à peu près inaltérée.

En milieu sodique et à la température ordinaire, l'hydrolyse atteint en 2 heures : 70 % de l'alcaloïde (quantité détruite par l'eau seule après 2 jours de contact), puis 90 % en 24 heures. Cependant après 4 mois on obtient encore la réaction physiologique et chimique de l'atropine extraite de la solution par épuisement chloroformique.

En milieu ammoniacal, l'hydrolyse est beaucoup moins active et peut être comparée à celle qui s'effectue en milieu aqueux. Atteignant cependant 93 % de l'alcaloïde au bout de 5 jours de contact en milieu ammoniacal, cette hydrolyse est susceptible de modifier profondément le résultat

de la recherche toxicologique de l'atropine, effectuée de longs mois après la mort.

En solution aqueuse tartrique à température ordinaire comme à la température de 60° à 70°, on n'observe aucune altération de l'atropine.

Ces différentes expériences passées rapidement en revue mettent en évidence le phénomène d'hydrolyse de l'atropine. C'est à lui, en raison de son importance, que doivent être imputables les pertes que l'on pourrait constater. Cependant, nous pouvons conclure que les manipulations exigées par la recherche toxicologique de l'atropine ne souffrent pas de cette altération et ne nécessiteront aucune technique spéciale. Suivant la méthode de STAS-OTTO, on ajoutera à la matière organique prélevée — de l'acide tartrique — sans trop grand excès — jusqu'à réaction acide. On fera ensuite macérer les matières avec de l'alcool à 90° pendant 24 heures puis on évaporera au bain-marie, à la température la plus basse. Au liquide concentré on ajoutera du carbonate de soude — sans trop grand excès ; puis, sans attendre, on entraînera en évitant toute émulsion, l'atropine par l'alcool amylique ou le chloroforme qui la laisseront, comme résidu d'évaporation, sans perte par volatilisation.

Les résultats acquis par nos expériences de volatilisation et d'hydrolyse de l'atropine auront encore un intérêt tout pharmaceutique. Ces essais nous montrent que le dosage des alcaloïdes de l'extrait de belladone, pratiqué en suivant la technique du Codex 1908 (page 256), ne fera subir aucune altération, aucune perte sensible à l'alcaloïde. Des essais que nous ne relaterons pas ici nous ont permis de justifier ces prévisions et de conclure que ce dosage ne soumettant l'atropine et les alcaloïdes voisins à aucune action défavorable permet d'obtenir, sur la teneur en alcaloïdes de l'extrait de belladone, un renseignement précis.

---

## **L'Atropine, ses produits d'hydrolyse et la réaction de Vitali.**

---

La réaction chimique de l'atropine la plus sensible est celle de VITALI que l'on obtient de la manière suivante : on évapore dans une capsule de porcelaine un peu d'atropine avec 2 à 3 gouttes d'acide nitrique fumant ; on obtient une teinte jaunâtre fugace. Si au résidu jaunâtre obtenu en continuant l'évaporation, on ajoute une goutte de solution alcoolique de potasse caustique, il se produit une coloration d'un rouge violet magnifique. Cette réaction réussit avec 0 gr.,000.001 de sulfate d'atropine ; elle est utilisée dans les expertises toxicologiques, concurremment avec la propriété de cet alcaloïde de provoquer la mydriase quand on l'applique sur l'œil. On connaît, en effet, d'autres alcaloïdes possédant, bien qu'à un moindre degré, la même propriété mydriatique.

La réaction de VITALI semblerait devoir être susceptible, par sa grande sensibilité, de caractériser nettement l'atropine en toute occasion. Cependant, l'atropine possède la propriété, comme nous l'avons précédemment montré, de s'hydrolyser rapidement et presque totalement sous l'effet de la putréfaction, dans les viscères d'un organisme intoxiqué.

Il est donc particulièrement intéressant de savoir si le produit dérivé obtenu pourra être décelé aussi facilement que l'alcaloïde lui-même.

En petite quantité, ce qui sera toujours le cas d'une expertise toxicologique, le tropate de tropine pourra être difficilement caractérisé : son action physiologique est

nulle à l'inverse de l'atropine et on ne lui connaît pas de réaction caractéristique ainsi que nous allons le voir.

Nous avons préparé les produits d'hydrolyse de l'atropine : la base tropine, l'acide tropique, l'acide atropique, puis nous avons essayé sur eux la réaction de VITALI. Nous allons voir qu'aucun d'eux ne donne cette réaction.

*Préparation de la base tropine* : « La tropine (1) s'obtient facilement en hydrolysant l'atropine ou la belladonine sous l'action de l'eau de baryte ou de l'acide chlorhydrique. Le dernier de ces réactifs dédouble l'atropine — éther tropique de la tropine — en ses deux composants :



L'eau de baryte détermine en outre la deshydratation de l'acide tropique qui devient acide atropique (KRAUT).



On peut préparer la tropine par la réaction de KRAUT en faisant bouillir l'atropine avec de l'eau de baryte saturée. On précipite alors la baryte en excès par l'acide carbonique, on acidule par HCl et l'on agite avec de l'éther qui enlève l'acide atropique. La dissolution aqueuse est alors traitée par l'oxyde d'argent. On filtre pour séparer le chlorure d'argent ; puis on précipite l'argent que renferme en petite quantité la solution en la traitant par H<sub>2</sub>S. Elle ne renferme plus alors que la tropine qu'elle fournit par évaporation. »

Nous avons préféré employer l'action seule de l'eau bouillante pour obtenir la base tropine, afin de pouvoir étudier particulièrement les propriétés du tropate de tropine, se formant couramment par hydrolyse. Ce procédé de préparation avait déjà été employé par AMENONIYA (2)

(1) M. GUERBET. — *La tropine et ses dérivés*, Th. Agr. 1904, p. 65.

(2) AMENONIYA. — *A. d. Ph.*, T. 240, p. 498-504.

dans sa synthèse de l'hyoscyamine droite ou gauche par action de l'un ou l'autre des deux acides tropiques sur la tropine. Une pesée de 10 gr. d'atropine a été dissoute dans 150 cm<sup>3</sup> d'alcool à 90°, puis on a ajouté 500 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le mélange est versé dans un ballon de 1 litre monté à reflux et chauffé au bain-marie bouillant durant 60 heures. La solution ne provoque plus alors la dilatation de la pupille et ne laisse aucun résidu par épuisement au chloroforme : il n'y a donc plus d'atropine libre. D'ailleurs, quelques gouttes de cette solution de tropate de tropine, évaporées dans une capsule, laissent un résidu jaunâtre qui ne donne pas la réaction de VITALI. Cette solution est privée de son alcool et réduite par distillation au quart de son volume primitif. La liqueur concentrée est acidulée légèrement par HCl et l'acide tropique libéré est entraîné par 3 épuisements à l'éther. Nous avons pu constater que l'acide tropique ne donne pas la réaction de VITALI. Nous nous sommes, en plus, assuré que l'acide atropique obtenu dans l'hydrolyse de l'atropine par une base (méthode de KRAUT) ne possède pas non plus cette réaction.

La solution aqueuse de chlorhydrate de tropine, alcalinisée par la soude, est épuisée par 3 fois avec son volume d'éther. Le mélange des solutions éthérées est réduit à moitié par distillation. Par évaporation, on obtient un résidu visqueux de tropine. Ce résidu, abandonné 24 heures sous le dessiccateur sulfurique, est repris par l'éther anhydre (1). La solution éthérée replacée sous le dessiccateur laisse la base tropine à l'état cristallin.

Propriétés : La tropine cristallise dans l'éther sec en grandes tables incolores, fusibles à 63°. Elle bout à 263°. Elle est très hygroscopique et se liquéfie à l'humidité. Elle n'est pas mydriatique alors que certains de ses éthers, comme l'atropine, l'homatropine, dilatent fortement la pupille.

(1) *Liegig's ann. der Chem.* T. 208, p. 214.

Nous avons pratiqué sur la tropine un certain nombre de réactions qui nous ont donné les résultats suivants : la tropine précipite comme l'atropine avec les réactifs généraux des alcaloïdes. Elle donne avec l'eau de brome un précipité qui se redissout dans un excès. Elle ne donne aucune coloration avec les acides : sulfurique, chlorhydrique, azotique, lactique et phosphorique. Le réactif sulfomolybrique de FRÉHDE, le réactif de LAFON (acide sulfosélénique), le réactif d'ERDMANN (acide sulfurique nitreux), le réactif de BACH (mélange à parties égales d'acide sulfurique concentré et d'alcool) ne fournissent aucune coloration. La tropine ne donne rien avec le réactif de WENZEL (permanganate de potasse, acide sulfurique).

Possédant une fonction amine tertiaire, la tropine donne en solution aqueuse une coloration rouge orangé, par addition d'acétone et de nitriprussiate de soude (1), mais l'atropine fournit la même coloration.

Quelques centigrammes de tropine sont dissous dans une goutte d'eau et 1 centimètre cube d'acide sulfurique concentré : la solution est incolore. Par l'addition d'une goutte de solution de chromate de potassium, il se produit en chauffant une coloration verte du soluté. Cette réaction n'est pas spéciale à la tropine. SCHARGES (2) l'a signalée pour le chlorhydrate de cocaïne. BARTHE (3) l'indique pour la pilocarpine signalant avec raison qu'on obtient cette même coloration « avec beaucoup de substances organiques capables, comme cette base, de réduire l'acide chromique en solution sulfurique et en vert ». Nous avons constaté qu'on obtenait cette coloration avec l'atropine et l'ecgonine.

La tropine donne, à froid, avec l'acide sulfurique formolé, une coloration jaune d'or faible que l'on n'obtient pas avec l'atropine. A chaud, la coloration obtenue avec la tropine

(1) RIMINI. *Centralblat.* 1898, 11, p. 133.

(2) BARTHE. — *Toxicologie chimique*, 1918, p. 483.

(3) BARTHE. — *Toxicologie chimique*, 1918, p. 488,

passé au jaune ocre, alors que l'atropine donne rapidement une coloration noir brun. Le réactif de MANDELIN (sulfovannadate d'ammonium) permet de différencier la tropine de l'atropine : un échantillon de 0 gr. 02 de tropine donne avec 2 gouttes de ce réactif une coloration jaune citron qui passe, à la température du bain-marie bouillant, au vert olive puis, après 10 minutes, au bleu pâle. La réaction est encore obtenue avec 1 milligramme de tropine. On obtient cette même coloration avec l'ecgonine. Avec l'atropine, on remarque une coloration rouge ocre, à froid, qui, à chaud, passe rapidement au brun noir. Le réactif de MANDELIN, chauffé seul au bain-marie, conserve sa teinte jaune orangé.

Nous avons cherché à obtenir avec la tropine la réaction de VITALI : il ne se produit qu'une légère coloration jaunâtre, non caractéristique.

Comme nous venons de le voir, aucune réaction chimique bien nette ne permet de caractériser la base tropine, et comme il est impossible d'isoler du cadavre l'acide tropique, la recherche de l'atropine dans les empoisonnements serait rendue tout à fait impossible si cet alcaloïde subissait dans les viscères — au cours du traitement auquel ceux-ci sont soumis — une hydrolyse complète.

Nos expériences ont montré que cette hydrolyse, quelque importante qu'elle soit — puisqu'elle peut atteindre 90 % de l'alcaloïde — laisse intacte, dans la plupart des cas, une quantité suffisante d'atropine pour que cet alcaloïde puisse être mis en évidence par la réaction si sensible de VITALI.

Mais alors on peut se demander si cette réaction est bien caractéristique de l'atropine et de son isomère optique : l'hyoscyamine, dont les propriétés physiologiques sont d'ailleurs voisines et qu'il n'y a pas lieu de distinguer au point de vue toxicologique. Ce sera l'objet de la deuxième partie de notre travail consacré à l'étude particulière de la réaction de VITALI.

---

## CHAPITRE II.

---

### La réaction de Vitali.

---

En dehors de l'atropine et de l'hyoscyamine, quelques autres alcaloïdes : la scopolamine, l'homatropine, la vératrine, la cocaïne, ont été signalés par divers auteurs comme donnant aussi la réaction de VITALI.

OGIER (1) indique pour la scopolamine des « réactions analogues à celles de l'hyoscyamine. » Parlant de la réaction de VITALI dont il relate l'extrême sensibilité pour la caractérisation de l'atropine, cet auteur ajoute (2) : « Cependant, elle se produit aussi avec l'hyoscyamine, l'homatropine. »

MM. CROLAS et MOREAU (3) rapportent que « l'homatropine évaporée à sec au bain-marie avec quelques gouttes d'acide azotique fumant et le résidu arrosé de solution alcoolique récente de potasse, on obtient une coloration violette intense. »

M. BARTHE, dans son Précis de Toxicologie chimique (4) signale que la réaction de VITALI « serait partagée par la vératrine (qui se colore plutôt en rouge) et aussi par l'hyoscyamine. »

(1) OGIER. — *Toxicologie*, 1899, 624.

(2) OGIER. —               »               »               » 620.

(3) CROLAS et MOREAU, — *Précis de Pharmacie Chimique*, 1909, 300.

(4) BARTHE, 1918, 531.

La cocaïne posséderait cette propriété (1) et dans son Précis, M. BARTHE indique le mode opératoire particulier — que nous donnerons en détail plus loin — qui permet d'observer, avec cet alcaloïde, la coloration violette caractéristique.

Nous nous sommes proposé de nous rendre exactement compte de la coloration obtenue avec ces divers alcaloïdes, en suivant la technique de VITALI et les modifications particulières que M. BARTHE conseillé d'y apporter pour la cocaïne.

La *scopolamine* ou *hyoscine* provient des eaux-mères de la préparation de l'hyoscyamine par les semences de belladone ou de datura stramonium. A l'ébullition prolongée avec l'eau de baryte, la scopolamine se dédouble en acide tropique et scopoline ou oscine, voisine de la tropine (SCHMIDT).



La scopolamine, éther de l'acide tropique, est ainsi en relations étroites avec l'hyoscyamine et l'atropine (LADENBURG). Nous avons pu constater que la scopolamine donne nettement la réaction de VITALI.

L'*homatropine*  $\text{C}^6\text{H}^5\text{-CHOH-LO-OC}^8\text{H}^{14}\text{N}$  est l'éther phénylglycolique de la tropine. En essayant à froid la réaction de VITALI sur 0 gr., 01 d'homatropine « rigoureusement pure », nous n'avons pas observé de coloration violette.

Pratiquant cet essai sur différents échantillons d'homatropine commerciale, nous avons remarqué que certains présentaient une réaction de VITALI franchement négative et que d'autres donnaient, à froid, dès le contact avec la solution alcoolique de potasse, une faible coloration violette à peine sensible, disparaissant aussitôt pour laisser

(1) BARTHE, 1918, 482.

place à une coloration jaune ocre qui vire rapidement au vert olive, puis au jaune sale. Cette observation est identique à celle que relate le Formulaire Pharmaceutique des Hôpitaux militaires (1) au sujet de l'essai du bromhydrate d'homatropine par la réaction de VITALI.

Il y a tout lieu de croire que les traces violettes signalées sont le fait d'une impureté de l'homatropine.

La *vératrine* du commerce provient de la cévadille, qui renferme au moins quatre alcaloïdes que l'on peut séparer par précipitation fractionnée (MEILLÈRE). Aucun des échantillons de vératrine examinés, traités selon le mode opératoire de VITALI, n'a permis d'observer de coloration violette.

La *cocaïne*, d'après M. BARTHE, donnerait la réaction de VITALI en opérant de la manière suivante : « On évapore à sec, au bain-marie dans une petite capsule de porcelaine, un peu de cocaïne avec environ 1 cm<sup>3</sup> d'acide azotique de densité 1,4. On laisse refroidir et on ajoute au résidu une goutte de solution alcoolique de potasse caustique (de préférence utiliser l'alcool amylique) ; il ne se produit pas de coloration ; mais si l'on porte de nouveau la capsule au bain-marie bouillant, on voit aussitôt apparaître une coloration violette intense. On observe la même réaction avec l'atropine, mais avec cet alcaloïde elle se produit à froid, tandis qu'avec la cocaïne il est nécessaire de chauffer. » En opérant exactement comme le prescrit M. BARTHE, sur un magnifique échantillon de cocaïne cristallisée pure (point de fusion 98°) qu'a bien voulu nous donner M. ROQUES (2), nous n'avons pas obtenu la réaction de VITALI ; nous n'avons pu l'obtenir non plus en substituant l'acide azotique fumant à l'acide azotique de densité 1,4 indiqué par M. BARTHE. Dans l'un ou l'autre de ces

(1) 1917. T. 1, p. 373.

(2) Nous remercions très sincèrement M. F. ROQUES qui a mis à notre disposition avec une bienveillance extrême, des échantillons, remarquables par leur pureté, des différents alcaloïdes de la coca que nous désirions examiner.

cas, la cocaïne pure ne donne rien à froid avec la potasse caustique en solution dans l'alcool amylique ou éthylique. A la température du bain-marie bouillant, il se produit une faible coloration jaune sans la moindre apparition de violet. Ce résultat ne nous a guère surpris, car dans le même ouvrage de cet auteur nous trouvons relatée pour la cocaïne, la réaction d'identité suivante(1) : « La cocaïne ou l'un de ses sels, soigneusement desséchée à 100° est additionnée de quelques gouttes d'acide nitrique fumant ; le résidu desséché est repris par une petite quantité d'une solution alcoolique de potasse. Il se développe une odeur de menthe poivrée (FERREIRA DE SILVA) due à la formation de benzoate d'éthyle (BÉHAL). » Ce mode opératoire, à peu près identique à celui de la réaction de VITALI, n'a pas donné lieu à une observation sur la coloration violette qui ne devrait pas manquer de se produire dès l'addition de la solution alcoolique de potasse. Mais alors, il y avait lieu de penser que la coloration violette observée par M. BARTHE devait être attribuée à l'action d'une impureté de la cocaïne sur laquelle il aurait opéré et nous avons été amené ainsi à soumettre à la réaction de VITALI diverses cocaines commerciales, puis la cocaïne brute, enfin les divers alcaloïdes qui accompagnent la cocaïne dans la feuille de coca.

La coca contient en effet un certain nombre d'alcaloïdes dont l'extraction par l'essence de pétrole et la chaux fournit la cocaïne brute ou « pâte de cocaïne ». Celle-ci renferme, à côté de la cocaïne, éther méthylique et benzoïque de l'ecgonine, d'autres dérivés de l'ecgonine et de divers acides aromatiques. Ce sont, entre autres : la cynnamylcocaïne, l'isatropylcocaïne (LOSSEN), la benzoyllecgonine, la cinnamyllecgonine, la tropacocaïne et des truxillines.

La cocaïne brute a donné, avec tous les échantillons que nous avons eu l'occasion d'examiner, une coloration brune plus ou moins teintée de violet.

(1) BARTHE, l. c., 482.

Cocaïnes commerciales : De nombreux échantillons nous ont permis d'observer, en pratiquant la réaction de VITALI selon la technique de M. BARTHE, des colorations variant du jaune faible au jaune brun, passant au brun-noirâtre à la température du bain-marie bouillant. Nous n'avons pas eu l'occasion de remarquer au cours de nos essais, une coloration qui puisse rappeler la teinte violette obtenue avec l'atropine en suivant la réaction de VITALI.

La benzoylcegonine, la cinnamylcegonine, la cinnamylcocaïne donnent à froid, par la réaction de VITALI, une coloration jaune ocre brunissant rapidement à la température du bain-marie.

La tropacocaïne ou benzoylpseudotropine fournit à froid, dans les mêmes conditions, une faible coloration jaunâtre.

L'isatropylcocaïne, au contraire, donne la réaction de VITALI. Une prise d'essai de 0 gr ,05 d'isatropylcocaïne desséchée, puis additionnée d'acide azotique fumant ou ordinaire ( $d=1,4$ ) laisse après évaporation, un résidu à peine jaunâtre. Celui-ci humecté, après refroidissement, avec une solution alcoolique de potasse au 1/10 donne une belle coloration violette. À chaud, cette coloration devient intense, puis brunit et disparaît. Nous avons pu constater que la réaction de VITALI est encore très nettement obtenue avec le résidu de l'évaporation au bain-marie de 1/30 de centimètre cube d'une solution au 1/200 d'isatropylcocaïne dans l'alcool à 95°, ce qui correspond à 0 gr.,00016 d'alcaloïde. La coloration violette n'est plus nettement observée avec une quantité inférieure d'isatropylcocaïne.

Ces essais nous permettent d'attribuer à l'isatropylcocaïne seule, parmi les alcaloïdes d'impureté de la cocaïne, la propriété de donner la réaction de VITALI. Il y a lieu de penser que les échantillons de cocaïne qui ont permis d'observer une coloration violette au cours de cet essai devaient être souillés d'isatropylcocaïne.

---

## Relations entre la réaction de Vitali et la constitution des alcaloïdes qui la fournissent.

---

Les essais que nous venons de pratiquer nous ont permis de constater que les composés suivants : atropine, hyoscyamine, scopolamine, isatropylcocaine, donnent la réaction de Vitali.

L'examen de la constitution chimique de ces alcaloïdes nous indique qu'ils sont tous des éthers sels provenant d'une base alcoolique : tropine ou composé très voisin — scopoline, ecgonine — unie à des acides présentant entre eux une grande analogie de constitution. L'atropine, l'hyoscyamine, la scopolamine, sont des éthers de l'acide atropique ou acide  $\alpha$ -phénylhydracrylique ; quant à l'isatropylcocaine, c'est un éther de l'acide  $\gamma$ -isatropique appelé encore  $\alpha$ -truxillique.

Dans le cas de l'atropine par exemple, nous nous rendons compte que c'est à sa fonction d'éther sel que cet alcaloïde doit de fournir la réaction de Vitali : les produits d'hydrolyse de l'atropine ne donnent plus, en effet, cette réaction, comme nous l'avons montré.

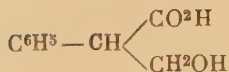
Nous nous sommes proposé de vérifier si la réaction de Vitali était encore obtenue avec un éther sel provenant de l'acide tropique et d'un alcool autre que la tropine : l'alcool éthylique par exemple.

Pour obtenir le tropate d'éthyle, on introduit dans un tube de verre à sceller : 10 gr. d'alcool absolu, 0 gr.,70 d'acide sulfurique, 1 gr. d'acide tropique. Le tube fermé à la lampe est chauffé, durant 4 heures, au bain-marie

bouillant. Le liquide est ensuite versé dans une capsule ; la plus grande partie de l'alcool est évaporée au bain-marie et le résidu est saturé par une solution de carbonate de soude au 1/10, puis légèrement alcalinisé. La liqueur est agitée, dans une ampoule à décantation, avec de l'éther. La solution étherée, desséchée sur le sulfate de soude anhydre, est filtrée et réduite par distillation. Les dernières traces d'éther sont chassées en chauffant quelques minutes le résidu huileux dans une capsule, au bain-marie ; ce résidu est l'éther tropique de l'alcool éthylique. Nous avons pu constater qu'il donne la réaction de Vitali.

Le résultat positif obtenu nous permet de penser que la réaction de Vitali n'est pas influencée par la nature de l'alcool entrant dans la constitution des éthers sels qui la fournissent. Nous sommes ainsi amené à établir une relation directe entre la réaction de Vitali et la constitution des acides fournissant les éthers sels qui donnent cette réaction. De précédents essais nous ont permis de constater que les alcaloïdes suivants : cocaïne pure, benzoylecgonine, cinnamylcocaïne, cinnamylecgonine, tropacocaïne, homatropine, ne partageaient plus la réaction de Vitali. Cependant tous ces composés sont des éthers sels dont certains proviennent même d'un alcool qui a fourni d'autres éthers possédant la réaction de Vitali : c'est ainsi que l'homatropine est l'éther phénylglycolique de la tropine dont l'atropine est l'éther tropique.

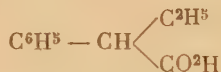
Nous devons, toutefois, remarquer que les alcaloïdes ne présentant pas la réaction de Vitali, sont des éthers : de l'acide benzoïque  $C^6H^5 - CO^2H$  (cocaïne, benzoylecgonine, tropacocaïne), de l'acide cinnamique  $C^6H^5 - CH=CH - CO^2H$  (cinnamylcocaïne, cinnamylecgonine), de l'acide phénylglycolique  $C^6H^5 - CHOH - CO^2H$  (homatropine). Nous avons en outre, précédemment indiqué que les alcaloïdes fournissant la réaction de Vitali possédaient dans leur molécule soit l'acide tropique :



soit l'acide  $\gamma$  - isotropique ou  $\alpha$  - truxillique, auquel on attribue l'une des formules suivantes :



Ces acides tropique et  $\gamma$ -isotropique, d'une constitution bien différente des acides : benzoïque, cinnamique ou phénylglycolique, présentent entre eux une grande analogie ; tous deux renferment, en effet, le groupement  $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CH} \begin{cases} \text{CO}^2\text{H} \\ \text{CH}^2\text{OH} \end{cases}$ . Nous nous sommes demandé si cette structure particulière n'était pas susceptible de jouer un rôle dans la réaction de Vitali : afin de confirmer cette hypothèse, nous nous sommes adressé à l'acide phényléthylacétique



possédant ce même groupement  $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CH} \begin{cases} \text{C}^2\text{H}^5 \\ \text{CO}^2\text{H} \end{cases}$  et nous en avons préparé l'éther éthylique. Nous avons pu constater que cet éther fournit la réaction de Vitali, donnant une coloration violette passant ensuite au rouge vineux.

Ces essais nous permettent de penser que la réaction de Vitali est donnée par les composés provenant de l'éthérification, par un alcool quelconque (tropine, alcool éthylique), d'acides possédant une grande analogie de constitution avec l'acide tropique.

## L'essai du Codex du chlorhydrate de cocaïne et la réaction de Vitali.

---

Seule parmi tous les produits d'impuretés de la cocaïne, l'isatropylcocaïne partage avec l'atropine, l'hyoscyamine et la scopolamine, la propriété de donner la réaction de Vitali. Cette réaction fournit une application intéressante: elle peut permettre de signaler dans une cocaïne, la présence de l'isatropylcocaïne particulièrement dangereuse en raison de sa grande toxicité (1).

Les propriétés de cette base susceptible de modifier profondément la valeur thérapeutique d'une cocaïne officinale, ont entraîné la Commission du Codex à envisager spécialement sa recherche. Le Codex 1908, indique à cet effet (page 163) l'essai suivant : « Dissolvez 0 gr., 10 de sel dans 100 cc. d'eau distillée, ajoutez 2 gouttes d'ammoniaque à 10 % et agitez fortement, en frottant avec une baguette de verre les parois du vase ; après 15 minutes, il devra s'être déposé un précipité cristallin de cocaïne que surnage un liquide clair. Si le liquide reste trouble ou opalescent, le sel essayé renferme de l'isatropylcocaïne; cette dernière base est particulièrement dangereuse ».

Nous avons pratiqué l'essai indiqué au Codex sur un chlorhydrate de cocaïne Roques, de pureté absolue, et avons obtenu un liquide clair. Nous avons remarqué que de nombreux échantillons de chlorhydrate de cocaïne commerciale donnaient par l'essai du Codex, une liqueur plus ou moins opalescente. Cette observation nous a conduit à rechercher comment se comportaient au cours de ce mode opéra-

(1) EHRLICH. — *Deutsche med. Wochensh.*, 1891, 32, 717. —  
O. LIEBREICH. — *Berichte der deutschen Gesellschaft*, 1888, 21, 788.

toire — les principaux alcaloïdes d'impureté de la cocaïne autres que l'isatropylcocaïne. Une prise d'essai de 0,10 de chlorhydrate de cocaïne, de pureté vérifiée, est dissoute dans 100 cc. d'eau distillée. La solution alcalinisée par l'ammoniaque conserve une franche limpidité. Au cours d'essais différents, nous avons ajouté à cette liqueur claire, quelques gouttes de solutions alcooliques au 1/200 de cinnamylcocaïne, de benzoylecgonine, de tropacocaïne. Nous avons observé qu'en particulier, les solutions additionnées de tropacocaïne ou de cinnamylcocaïne, restaient troubles ou opalescentes après l'agitation et le repos de 15 minutes indiqués.

Il y a lieu de rapprocher de nos observations, les remarques faites par MM. BATA et GENOT (1). Ces auteurs ayant traité comparativement la novocaïne, la stovaïne et le chlorhydrate de cocaïne par l'ammoniaque, dans les conditions indiquées par la Pharmacopée pour la recherche de l'isatropylcocaïne, signalent : « Le chlorhydrate de cocaïne a donné lieu, à la longue, à la formation de cristaux, le liquide surnageant restant clair.

« La novocaïne a donné lieu après une longue agitation, à un dépôt très faible, le liquide surnageant étant légèrement opalescent.

« La stovaïne a donné lieu immédiatement à un liquide laiteux, qui ne s'est pas éclairci après 1/2 heure. »

La présence de la novocaïne et de la stovaïne, ainsi que de la tropacocaïne, de la benzoylecgonine ou de la cinnamylcocaïne dans le chlorhydrate de cocaïne pourrait donc faire conclure à tort à la présence d'isatropylcocaïne.

L'essai du chlorhydrate de cocaïne du Codex, basé sur cette simple réaction de précipitation, permet donc de déceler une impureté, mais n'est pas caractéristique de l'isatropylcocaïne, comme l'est la réaction de Vitali.

(1) BATA et GENOT. — Contribution à la différenciation du chlorhydrate de cocaïne, de la novocaïne et de la stovaïne dans des mélanges binaires. *Journal de Pharmacie de Belgique*, 1921, n° 27, p. 451.

D'ailleurs, nous avons vérifié que les sensibilités comparées du procédé du Codex et de la réaction de VITALI pour la recherche de l'isatropylcocaïne, sont à l'avantage du second mode de diagnose.

Un échantillon de chlorhydrate de cocaïne pure est traité selon l'essai du Codex : aux 100 cm<sup>3</sup> de la solution limpide, on ajoute des quantités déterminées et croissantes d'une solution alcoolique à 1/200 d'isatropylcocaïne. On commence à observer, dans les conditions indiquées pour cet essai, un trouble net et durable du mélange après addition de 1/10 de centimètre cube de cette solution, ce qui représente 1/2000 de gramme de la base toxique. Ainsi le procédé du Codex permet de signaler — sans cependant la caractériser — la présence de 5 gr. d'isatropylcocaïne pour 1.000 gr. de cocaïne.

D'autre part, 2 cm<sup>3</sup> d'une solution alcoolique au 1/50<sup>e</sup> de cocaïne pure, mélangés à 1/30 de cm<sup>3</sup> de la solution au 1/200 d'isatropylcocaïne, sont évaporés au bain-marie dans une petite capsule de porcelaine. Le résidu traité par la réaction de VITALI donne à froid une coloration violette très sensible. Nous n'avons plus obtenu nettement cette réaction avec des quantités inférieures d'isatropylcocaïne. Le mode opératoire de VITALI permet donc de caractériser la présence de 4 gr. d'isatropylcocaïne pour 1.000 gr. de chlorhydrate de cocaïne.

En résumé, l'emploi de la réaction de VITALI appliquée à l'essai d'une cocaïne, donnera les conclusions suivantes :

Une cocaïne rigoureusement pure ne donne pas à froid de coloration ; à chaud, on observe une faible coloration jaunâtre. Une cocaïne altérée de tropacocaïne, de benzoyl ou de cinnamylecgonine, de cinnamylcocaïne fournit, à froid, une coloration jaune ocre brunissant à chaud. Toute coloration violette, à froid ou à chaud, décele la présence d'isatropylcocaïne.

L'emploi de la réaction de VITALI, simple et rapide, est

susceptible de déceler avec certitude et de caractériser l'impureté la plus dangereuse que puisse renfermer une cocaïne et de compléter l'essai indiqué au Codex pour cet alcaloïde.

---

## CONCLUSIONS.

---

Du présent travail, nous pouvons tirer les conclusions suivantes qui intéressent à la fois la Toxicologie, la Pharmacie galénique et la Pharmacie chimique.

*Conclusions toxicologiques.* — L'extraction toxicologique de l'atropine peut se faire sans altération appréciable, en suivant la méthode générale de STAS-OTTO. Il n'y a pas, au cours de l'extraction, de pertes sensibles par volatilisation de cet alcaloïde. Il n'y a pas non plus, comme le prétendent certains auteurs, de perte par hydrolyse, à condition d'éviter soigneusement, au cours de l'épuisement par l'éther de la solution aqueuse et alcalinisée d'atropine, la formation d'une émulsion longue à se dédoubler. Tandis, en effet, que les sels d'atropine résistent à l'hydrolyse, l'atropine libre est hydrolysée par l'eau seule et plus rapidement encore par les alcalins. Facilement dédoublée par la soude et la potasse, l'atropine résiste mieux à l'action de l'ammoniaque et pourra être retrouvée en partie dans les organes putréfiés, grâce à l'extrême sensibilité de la réaction de VITALI.

La réaction de VITALI que donne l'atropine libre n'est plus obtenue avec ses produits d'hydrolyse : tropate de tropine, tropine ou acide tropique. La tropine donne avec le réactif MANDELIN une coloration jaune citron, à froid passant au bleu pâle à la température du bain-marie.

*Conclusions galéniques et chimiques.* — Le mode de préparation de l'extrait de belladone du Codex Français

n'altère pas sensiblement les alcaloïdes de la plante parce qu'ils s'y trouvent à l'état de sels.

Les manipulations indiquées au Codex pour le titrage de cet extrait, ne causent pas de perte appréciable en alcaloïdes.

La réaction de VITALI a été signalée comme caractéristique de nombreux alcaloïdes. Propriété des éthers tropiques — aussi bien naturels qu'artificiels (hyoscyamine, scopolamine, isatropylcocaïne, éther éthylique de l'acide tropique), — la réaction de VITALI semble être commune à toute une série d'éthers de constitution analogue.

La cocaïne pure ne donne pas la réaction de VITALI, contrairement aux affirmations de certains auteurs.

Cette réaction permet donc de déceler dans une cocaïne commerciale, l'isatropylcocaïne, alcaloïde particulièrement dangereux.

L'emploi de la réaction de VITALI est ainsi susceptible de compléter, de façon simple et rapide, l'essai du chlorhydrate de cocaïne officinal indiqué par le Codex dont les résultats moins sensibles ne sont pas caractéristiques.

Vu, bon à imprimer :

*Le Président de la Thèse,*

M. GUERBERT.

Vu :

*Le Doyen de la Faculté,*

H. GAUTIER.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

P. APPELL.

---







